Radiothérapie Interne Vectorisée des Tumeurs Endocrines Digestives (GEP-NET):

Etat des lieux et Perspectives

Elif Hindié

Médecine nucléaire, CHU-Bordeaux

1ères Journées Francophones de Médecine Nucléaire
La Rochelle 28-31 mai 2015

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Plan de présentation :

- Introduction
- Etat des Lieux en Europe de la PRRT *«peptide receptor radionuclide therapy»* dans les tumeurs endocrines digestives «GEP-NET»
- Situation en France
- Perspectives

- **Introduction** *(rappels sur les TNE et les options thérapeutiques dans la maladie métastatique)*

Radiothérapie interne vectorisée

- **Ciblage par des radio-pharmaceutiques utilisés à forte activité**
  Iode-131 thyroïde; ^{131}I-MIBG; peptides (PRRT); anticorps (RIT), …

  Sous-entend:

  Rapport de captation, tissu tumoral / tissus sains, élevé

- **Différent de la radiothérapie externe :**
  - Traitement systémique ; cible toutes les lésions, y compris les micométastases occultes
  - Irradiation continue à bas débit *« selon une période effective »*
  - Une hétérogénéité de distribution tumorale peut être une limite « perte d'expression de la cible, zones de fibrose, nécrose »

GEP-NET

- Groupe hétérogène de tumeurs avec pour origine les cellules neuroendocrines de l'intestin embryonnaire
- Expriment les marqueurs Pan-neuroendocine: Chromogranine-A, synaptophysine
- Incidence ~5,25/100.000/an ; Prévalence ~35/100.000

- Les GEP-NET sont classées en:
  - Foregut: pancréas, estomac, duodénum.
  - Midgut: iléon, appendice.
  - Hindgut: colon, rectum.

- Découverte au stade métastatique fréquente pour certains sites.

- Survie à 5 ans au stade métastatique
  - Les tumeurs NE pancréatiques: ~60%
  - Les tumeurs non pancréatiques: ~75%

- Marqueurs biologiques: Chromogranine A sérique; NSE; 5 HIAA (tumeur carcinoïde); différentes hormones pancréatiques en fonction du type de tumeur.

Table 1. Classification of neuroendocrine GEP tumors (GEP-NETs) by site of origin and by hormonal activity

Intestinal neuroendocrine tumors (carcinoids, about 50% of GEP-NETs)

- with carcinoid syndrome (30% of carcinoids) flushing, diarrhea, endocardial fibrosis, wheezing caused by release of serotonin predominantly from liver metastases
- without carcinoid syndrome (70% of carcinoids)

Pancreatic endocrine tumors (PETs) (~30% of GEP-NETs)

Nonfunctioning (45%–60% of PETs)

Functioning (40%–55% of PETs)

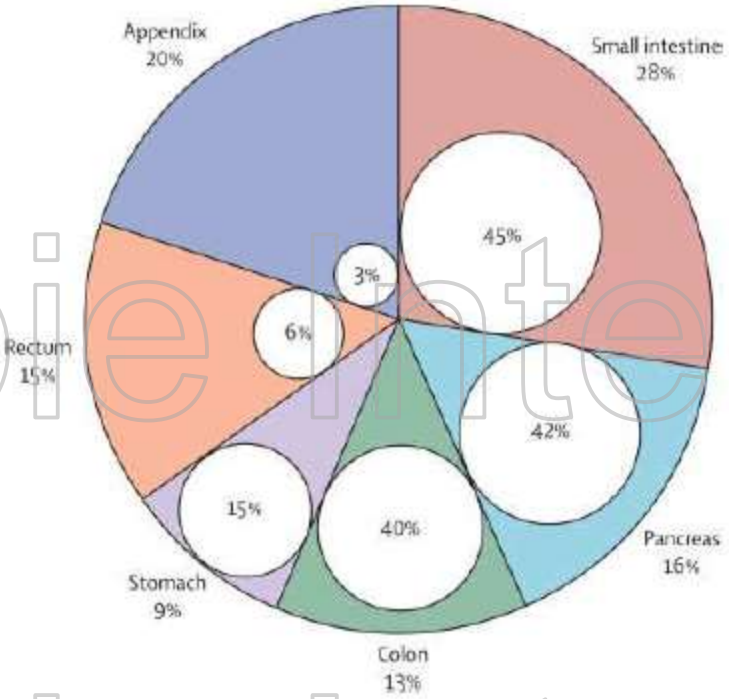
- Gastrinoma, excessive gastrin production, Zollinger–Ellison syndrome
- Insulinoma, excessive insulin production, hypoglycemia syndrome
- Glucagonoma, excessive glucagons production, glucagonoma syndrome
- VIPoma, excessive production of vasoactive intestinal peptide (VIP), Watery diarrhea, hypokalemia–achlorhydria syndrome
- PPoma, excessive PP production, (generally classified as nonfunctioning PETs)
- Somatostatinoma, excessive somatostatin production
- CRHoma, excessive corticotropin-releasing hormones production
- Calcitoninoma, excessive calcitonin production
- GHRHoma, excessive growth hormone-releasing hormone production
- Neurotensinoma, excessive neurotensin production
- ACTHoma, excessive production of adrenocorticotropic hormone
- GREoma, excessive production of growth hormone-releasing factor
- Parathyroid hormone-related peptide tumor

Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Öberg K, et al. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii124-30.

Dans les tumeurs neuroendocrines digestives GEP-NET

- **L'imagerie métabolique et la radiothérapie interne vectorisée mettent à profit la surexpression des récepteurs de la somatostatine au niveau de la membrane des cellules tumorales, notamment sst2.**
- **La radiothérapie interne vectorisée (PRRT) concerne les patients avec métastases à distance, ou des patients localement avancés inopérables.**

GEP-NETs : distribution des sites primitifs et probabilité de métastases hépatiques selon le site



- Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases.
  Frilling A, et al; Working Group on Neuroendocrine Liver Metastases.
  Lancet Oncol. 2014 Jan;15(1):e8-21.

Paramètres à prendre en compte avant une décision thérapeutique chez un patient avec GEP-NET métastatique

- Grade tumoral
- Expression des récepteurs de la somatostatine
- Origine du primitif, pancréas *vs.* non-pancréatique, *ou primitif inconnu*
- Syndrome fonctionnel
- Etendue de la maladie, limitée au foie ou extra-hépatique, degré d'envahissement hépatique
- Maladie résécable ou non
- Notion de progression
- Age et « performans status »
- Options thérapeutiques tenant compte de l'impact sur la survie sans progression (PFS) et des effets secondaires

- **Radiothérapie vectorisée adaptée uniquement si tumeur endocrine bien différenciée : grade ENETS G1 ou G2**

non adaptée si G3 (carcinome endocrine)

Table 2. WHO Grading Systems for GI and Pulmonary NETs

		Lung and Thymus NETs[7]		GEP NETs[7]	
Differentiation	Grade	Nomenclature	Proliferative Rate	NET	Proliferative Rate
Well-differentiated	G1 (low grade)	Typical carcinoid	< 2 mitoses/10 hpf AND no necrosis	NET	< 2 mitoses/10 hpf AND < 3% Ki-67 index
	G2 (intermediate grade)	Atypical carcinoid	2-10 mitoses/10 hpf OR necrosis	NET	2-20 mitoses/10 hpf OR 3%-20% Ki-67 index
Poorly differentiated	G3 (high grade)	Small-cell carcinoma; large-cell neuroendocrine carcinoma	> 10 mitoses/10 hpf	Neuroendocrine carcinoma small-cell type; neuroendocrine carcinoma large-cell type	> 20 mitoses/10 hpf OR > 20% Ki-67 index

Abbreviations: GEP, gastroenteropancreatic; hpf, high-powered field; NET, neuroendocrine tumor.

WHO Classification of Tumours of the Digestive System (ed 4).
Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al.
Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2010

La chimiothérapie est le traitement standard des carcinomes GEP-NET de haut grade (G3)

- Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined **etoposide and cisplatin.** Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms.

Moertel CG, et al. **Cancer**. 1991 Jul 15;68(2):227-32.

- **Radiothérapie vectorisée adaptée si degré de fixation élevée :**
  score 4 ou 3 *(+/- score 2)*

☞ échelle de Rotterdam

- pas de fixation = 0
- faible ou douteuse = 1
- fixation ≤ foie = 2
- fixation > foie = 3
- fixation >> foie ; ou > à la rate = 4

Echelle de Rotterdam établie sur scintigraphie planaire ^{111}In-pentetreotide « Octreoscan »

Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.
Kwekkeboom DJ. Semin Nucl Med. 2010;40:78-88.

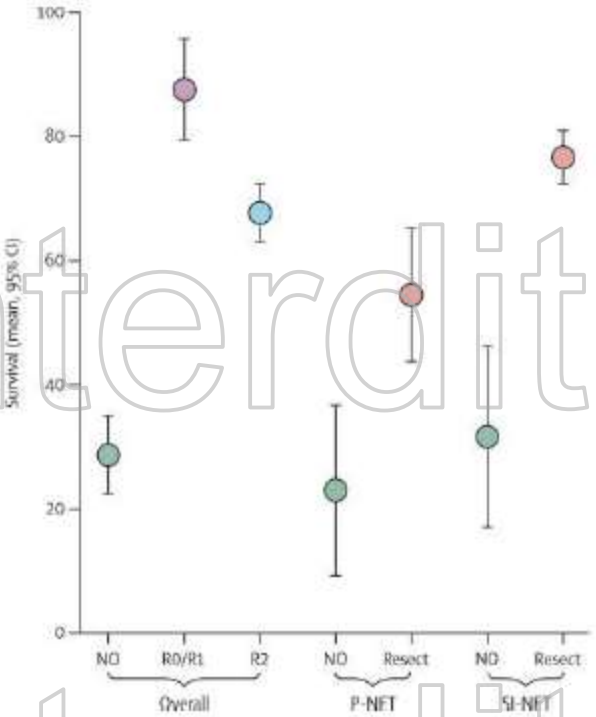
- Pour les GEP-NET bien différenciées, considérer les possibilités d'une chirurgie des métastases

5-year survival after neuroendocrine liver metastases resection

Resection of grade 1 or grade 2 tumours has about 85% survival compared with 30% with no resection.

Small intestinal NETs survival is greater than pancreatic NETs.

NO=no resection. Resect=liver resection. PNET=pancreatic NET. SI-NET=small intestinal NET. R0=complete removal of tumour, R1=tumour cells detected by microscopy in margins. R2=visible tumour remains.



- Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases.
  Frilling A, et al; Working Group on Neuroendocrine Liver Metastases.
  Lancet Oncol. 2014;15:e8-21.

Pour les patients GEP-NET avec tumeur bien différenciée (G1/G2), et métastases non opérables, une période d'observation de l'évolutivité (avec ou sans traitement par analogues froids de la somatostatine) est souhaitable, car il s'agit souvent de tumeurs lentement évolutives.

L'importance des analogues de la somatostatine pour contrôler le syndrome hormonal est connue depuis longtemps.

- Treatment of metastatic **islet cell** carcinoma with a somatostatin analogue (SMS 201-995).

Kvols LK, Buck M, Moertel CG, Schutt AJ, Rubin J, O'Connell MJ, Hahn RG.
Ann Intern Med. 1987 Aug;107(2):162-8.

Mais les analogues ont également un effet anti-tumoral

Les analogues froids de la somatostatine retardent la progression tumorale des TNE non pancréatiques (essais PROMID Octreotide et CLARINET Lanreotide) et pancréatiques (essai CLARINET)

VOLUME 27 · NUMBER 28 · OCTOBER 1 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group

Anja Rinke, Hans-Helge Müller, Carmen Schade-Brittinger, Klaus-Jochen Klose, Peter Barth, Matthias Wied, Christina Mayer, Behnaz Aminossadati, Ulrich-Frank Pape, Michael Bläker, Jan Harder, Christian Arnold, Thomas Gress, and Rudolf Arnold

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors

Martyn E. Caplin, D.M., Marianne Pavel, M.D., Jarosław B. Ćwikła, M.D., Ph.D., Alexandria T. Phan, M.D., Markus Raderer, M.D., Eva Sedláčková, M.D., Guillaume Cadiot, M.D., Ph.D., Edward M. Wolin, M.D., Jaume Capdevila, M.D., Lucy Wall, M.D., Guido Rindi, M.D., Ph.D., Alison Langley, M.Sc., Séverine Martinez, B.Sc., Joëlle Blumberg, M.D., and Philippe Ruszniewski, M.D., Ph.D., for the CLARINET Investigators*

Essai CLARINET

Table 1. Baseline Demographic and Disease Characteristics of the Patients (Intention-to-Treat Population).*

Variable	Lanreotide (N = 101)	Placebo (N = 103)
Male sex — no. (%)	53 (52)	54 (52)
Age — yr	63.3±9.8	62.2±11.1
Time since diagnosis — mo		
Mean	32.6±46.1	34.4±41.4
Median	13.2	16.5
Prior treatment for neuroendocrine tumor — no. (%)	16 (16)	16 (16)
Primary tumor resected — no. (%)	40 (40)	39 (38)
Origin of neuroendocrine tumor — no. (%)†		
Pancreas	42 (42)	49 (48)
Midgut	33 (33)	40 (39)
Hindgut	11 (11)	3 (3)
Unknown or other	15 (15)	11 (11)
Tumor progression — no. (%)	4 (4)	5 (5)
Tumor grade — no. (%)‡		
1: Ki-67 0–2%	69 (68)	72 (70)
2: Ki-67 3–10%	32 (32)	29 (28)
Data missing	0	2 (2)

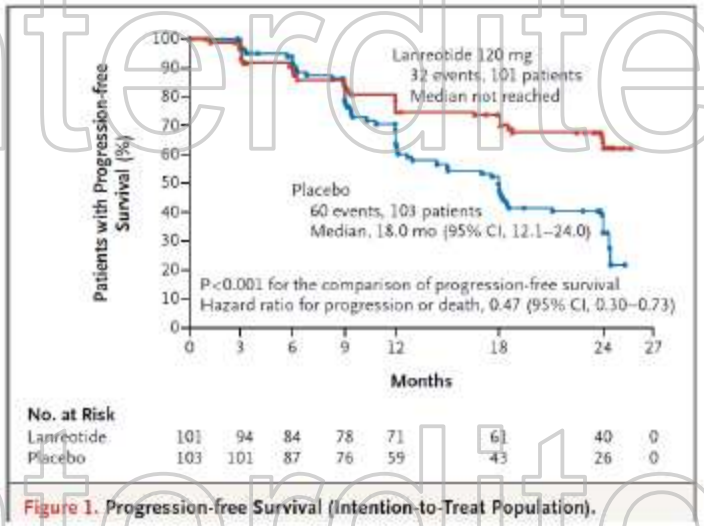


Figure 1. Progression-free Survival (Intention-to-Treat Population).

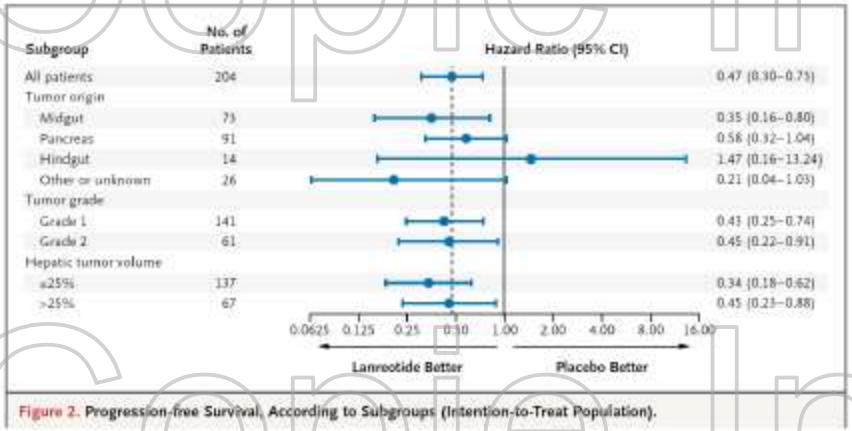


Figure 2. Progression-free Survival, According to Subgroups (Intention-to-Treat Population).

Study treatment–related adverse events in ≥5% of patients		
Diarrhea	26 (26)	9 (9)
Abdominal pain	14 (14)	2 (2)
Cholelithiasis	10 (10)	3 (3)
Flatulence	8 (8)	5 (5)
Injection-site pain	7 (7)	3 (3)
Nausea	7 (7)	2 (2)
Vomiting	7 (7)	0
Headache	5 (5)	2 (2)
Lethargy	5 (5)	1 (1)
Hyperglycemia	5 (5)	0
Decreased level of pancreatic enzymes	5 (5)	0

- Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors.

Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P; CLARINET Investigators.

N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):224-33.

Chez les patients progressifs sous analogues, examiner l'intérêt de la PRRT par rapport aux autres alternatives thérapeutiques, en tenant compte:

- du site du primitif (pancréas vs. non-pancréatique)
- des données en terme de réponse objective, survie sans progression, survie globale
- des effets secondaires et qualité de vie
- de l'âge et « performans status »

La chimiothérapie a une efficacité dans les TNE différenciées pancréatiques

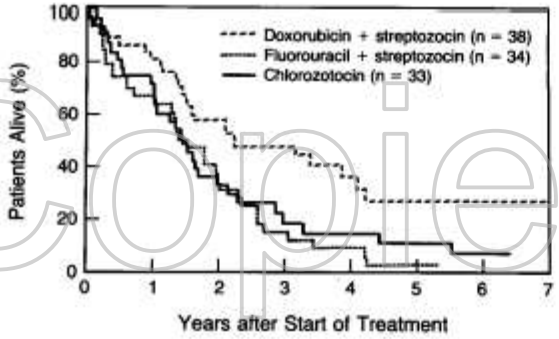


Figure 3. Survival, According to Treatment Group.

Table 4. Toxic Reactions According to Treatment Group.

Toxic Reaction*	Chlorozotocin (N = 51)	Fluorouracil + Streptozocin (N = 42)	Doxorubicin + Streptozocin (N = 44)
		percent	
Vomiting			
Any	43	81	80
Severe	2	41	20
Stomatitis			
Any	0	19	5
Severe	0	5	0
Diarrhea			
Any	6	33	5
Severe	0	2	0
Leukopenia†			
$<4\times10^9$ cells/liter	53	56	57
$<2\times10^9$ cells/liter	14	25	5
Thrombocytopenia†			
$<100\times10^9$ cells/liter	22	8	0
$<50\times10^9$ cells/liter	6	6	0
Creatinine elevation‡			
>0.03 mg/dl	32	29	44
>1.0 mg/dl	15	7	2
Chronic renal insufficiency	7	7	4

Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma.
Moertel CG, et al. **N Engl J Med.** 1992; 326:519-23.

Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma.
Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. **N Engl J Med.** 1980; 303:1189-94.

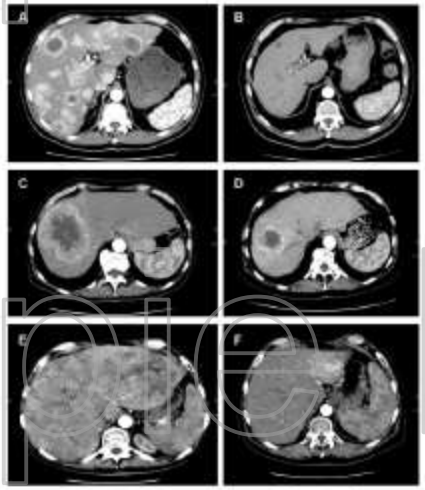
Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours.

Dilz LM, et al. Eur J Cancer. 2015 Apr 29.

Response to chemotherapy.

	Objective response No. (%)	p[a]	Stable disease No. (%)	Progressive disease No. (%)
All cases ($n = 96$)	41 (42.7)		39 (40.6)	16 (16.7)
Functionality				
Non-functioning ($n = 74$)	33 (44.6)	.625	30 (40.5)	11 (14.9)
Functioning ($n = 22$)	8 (36.4)		9 (40.9)	5 (22.7)
Organ tumour involvement				
≤1 ($n = 65$)	28 (43.1)	1.0	25 (38.5)	12 (18.5)
≥2 ($n = 31$)	13 (41.9)		14 (45.2)	4 (12.9)
Liver tumour load				
≤10% ($n = 41$)	16 (32)	.086	18 (43.9)	8 (19.5)
>10% ($n = 43$)	24 (55.8)		11 (25.6)	8 (18.6)
Ki67 index				
0–15% ($n = 73$)	34 (46.6)	.124	30 (41.1)	9 (12.3)
>15% ($n = 20$)	5 (25)		9 (45)	6 (30)
Treatment line				
1st line ($n = 54$)	21 (38.9)	.413	22 (40.7)	11 (20.4)
>1st line ($n = 42$)	20 (47.6)		17 (40.5)	5 (11.9)
CgA decrease				
0–30% ($n = 22$)	6 (27.3)	.001	12 (54.5)	4 (18.2)
>30% ($n = 28$)	21 (75)		7 (25)	0

CgA, chromogranin A.



Toxic reaction to chemotherapy.

	No. (%)
Clinical side-effects	66 (68.8)
Nausea/vomiting	35 (36.5)
Fatigue	22 (22.9)
Oral mucositis	16 (16.7)
Diarrhoea	13 (13.5)
Paraesthesia	11 (11.5)
Changes in taste	4 (4.2)
Hand-foot syndrome	3 (3.1)
Headache	3 (3.1)
Others	16 (16.8)
Unknown	1 (1.0)
Haematological reaction[a]	16 (16.7)
Leukocytopaenia	7 (7.3)
Thrombocytopenia	6 (6.3)
Lymphopaenia	9 (9.4)
Nephrotoxic reaction[b]	24 (25)
↑Serum creatinine	21 (21.9)
Proteinuria	5 (5.2)
↓Creatinine clearance	1 (1.0)

Parmi les autres chimiothérapies prometteuses dans les NET bien différenciées: Temozolomide (+/- capecitabine)

Table 3 Outcomes for temozolomide-based chemotherapy

	No. patients	Response rate (%)	PFS (median, months)	Survival (median, months)	Primary site	Author	Year	Reference
Temozolomide + Thalidomide	11	45	>26	>26	Pancreas and others	Kulke MH	2006	22
Temozolomide	36	14	7	16	Pancreas and others	Ekeblad S	2007	23
Temozolomide + Capecitabine	30	70	18	>24	Pancreas only	Strosberg JR	2011	24
Temozolomide + Capecitabine	18	56	14	83	Pancreas and others	Fine RL	2013	25
Temozolomide + Capecitabine	7	43	12	24	Pancreas only	Saif MW	2013	26
Temozolomide + Capecitabine	28	43	>22	>29.1	Pancreas and others	Fine R	2014	27
Temozolomide + Capecitabine	21	57	16.5	NA	Pancreas and others	Abbasi S	2014	28
Temozolomide + Capecitabine	29	NA	4.7	20.2	Pancreas and others	Peixoto RD	2014	29

NA not available, *PFS* progression-free survival

Table 5. Key Active Clinical Trials in NETs

Phase	Trial Acronym	Trial Name	NCT No.	Status	Regimen	Tumor Type	No. of Patients	Primary End Point
II	ECOG 2211	Temozolomide With or Without Capecitabine in Treating Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors	NCT01824875	Ongoing	Temozolomide *v* temozolomide + capecitabine	Pancreatic NET	145	PFS

Rôle important dans les tumeurs déficientes en enzyme de réparation de l'ADN (MGMT), notamment pancréatiques. Potentialisation par capecitabine

Les thérapies ciblées : Everolimus (inhibiteur de mTOR) et Sunitinib (voie VEGF-R) ont une efficacité démontrée dans les TNE pancréatiques progressifs

- 410 patients randomisés
- TNE pancréatique bien ou moyennement différenciés, avec progression dans les 12 mois, métastases hépatiques (90%)

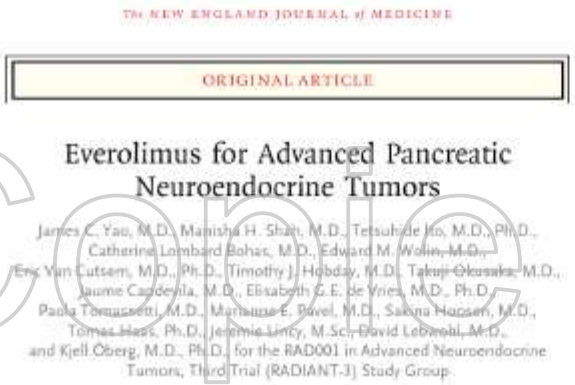
- PFS sous Everolimus = 11 mois
- PFS sous placebo = 4,6 mois (p <0.001)

- Pas d'effet sur la survie *(mais cross-over)*

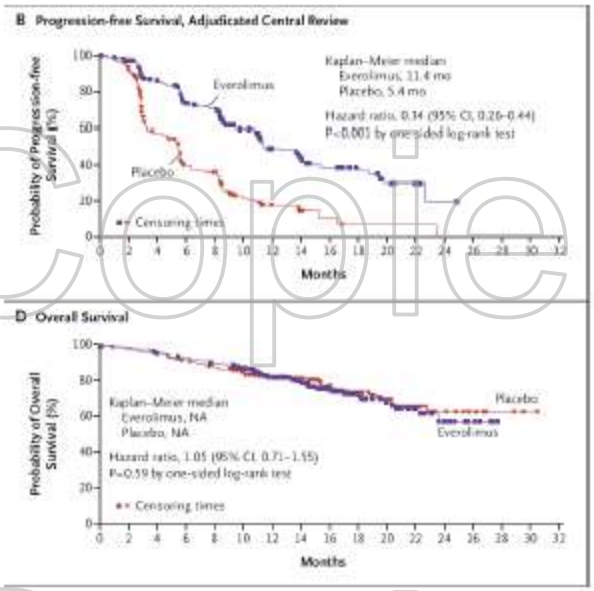
- 171 patients randomisés
- TNE pancréatique bien différenciés (dont 81% G2) avec progression dans les 12 mois, métastases hépatiques (95%)
- Réponse objective = 9,3%

- PFS sous Sunitinib = 11,4 mois
- PFS sous placebo = 5,5 mois (p <0.001)

- HR pour survie globale = 0,41 (p=0,02)

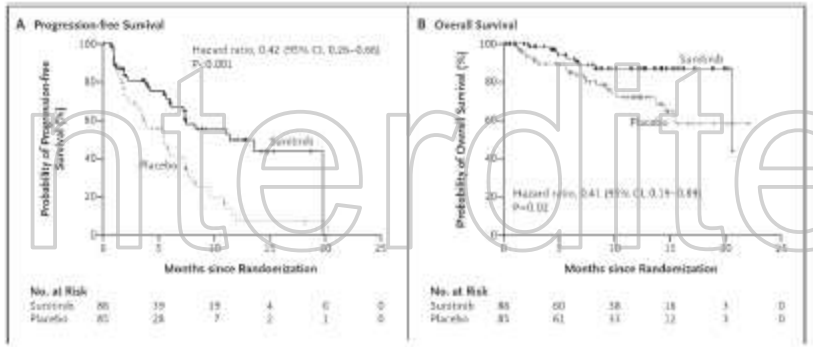


Les thérapies ciblées : Everolimus (inhibiteur de mTOR) et Sunitinib (anti-VEGF) ont une efficacité démontrée dans les TNE pancréatiques



Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors.

Yao JC, et al. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):514-23.



Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors.

Raymond E, et al. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):501-13.

Everolimus et Sunitinib ont également une toxicité non négligeable

Table 3. Drug-Related Adverse Events Occurring in at Least 10% of Patients.

Adverse Event	Everolimus (N=204)		Placebo (N=203)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
	no. of patients (%)			
Stomatitis*	131 (64)	14 (7)	34 (17)	0
Rash	99 (49)	1 (<1)	21 (10)	0
Diarrhea	69 (34)	7 (3)	20 (10)	0
Fatigue	64 (31)	5 (2)	29 (14)	1 (<1)
Infections†	46 (23)	5 (2)	12 (6)	1 (<1)
Nausea	41 (20)	5 (2)	37 (18)	0
Peripheral edema	41 (20)	1 (<1)	7 (3)	0
Decreased appetite	40 (20)	0	14 (7)	2 (1)
Headache	39 (19)	0	13 (6)	0
Dysgeusia	35 (17)	0	8 (4)	0
Anemia	35 (17)	12 (6)	6 (3)	0
Epistaxis	35 (17)	0	0	0
Pneumonitis‡	35 (17)	5 (2)	0	0
Weight loss	32 (16)	0	9 (4)	0
Vomiting	31 (15)	0	13 (6)	0
Pruritus	30 (15)	0	18 (9)	0
Hyperglycemia	27 (13)	11 (5)	9 (4)	4 (2)
Thrombocytopenia	27 (13)	8 (4)	1 (<1)	0
Asthenia	26 (13)	2 (1)	17 (8)	2 (1)
Nail disorder	24 (12)	1 (<1)	2 (1)	0
Cough	22 (11)	0	4 (2)	0
Pyrexia	22 (11)	0	0	0
Dry skin	21 (10)	0	9 (4)	0

* Included in this category are stomatitis, aphthous stomatitis, mouth ulceration, and tongue ulceration.
† All types of infections are included.
‡ Included in this category are pneumonitis, interstitial lung disease, lung infiltration, and pulmonary fibrosis.

Table 3. Common Adverse Events in the Safety Population.*

Event	Sunitinib (N=83)			Placebo (N=82)		
	All Grades	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
	number of patients (percent)					
Diarrhea	49 (59)	45 (54)	4 (5)	32 (39)	30 (37)	2 (2)
Nausea	37 (45)	36 (43)	1 (1)	24 (29)	23 (28)	1 (1)
Asthenia	28 (34)	24 (29)	4 (5)	22 (27)	19 (23)	3 (4)
Vomiting	28 (34)	28 (34)	0	25 (30)	23 (28)	2 (2)
Fatigue	27 (32)	23 (28)	4 (5)	22 (27)	15 (18)	7 (8)
Hair-color changes	24 (29)	23 (28)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0
Neutropenia	24 (29)	14 (17)	10 (12)	3 (4)	3 (4)	0
Abdominal pain	23 (28)	19 (23)	4 (5)	26 (32)	18 (22)	8 (10)
Hypertension	22 (26)	14 (17)	8 (10)	4 (5)	3 (4)	1 (1)
Palmar–plantar erythrodysesthesia	19 (23)	14 (17)	5 (6)	2 (2)	2 (2)	0
Anorexia	18 (22)	16 (19)	2 (2)	17 (21)	16 (20)	1 (1)
Stomatitis	18 (22)	15 (18)	3 (4)	2 (2)	2 (2)	0
Dysgeusia	17 (20)	17 (20)	0	4 (5)	4 (5)	0
Epistaxis	17 (20)	16 (19)	1 (1)	4 (5)	4 (5)	0
Headache	15 (18)	15 (18)	0	11 (13)	10 (12)	1 (1)
Insomnia	15 (18)	15 (18)	0	10 (12)	10 (12)	0
Rash	15 (18)	15 (18)	0	4 (5)	4 (5)	0
Thrombocytopenia	14 (17)	11 (13)	3 (4)	4 (5)	4 (5)	0
Mucosal inflammation	13 (16)	12 (14)	1 (1)	6 (7)	6 (7)	0
Weight loss	13 (16)	12 (14)	1 (1)	9 (11)	9 (11)	0
Constipation	12 (14)	12 (14)	0	16 (20)	15 (18)	1 (1)
Back pain	10 (12)	10 (12)	0	14 (17)	10 (12)	4 (5)

* Adverse events were defined on the basis of the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0. Events listed are those of any grade that occurred in more than 15% of patients in either group.

Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors.
Yao JC, et al. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):514-23.

Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors.
Raymond E, et al. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):501-13.

Analogues de la somatostatine utilisés en thérapie

Analogue + Chélate + Radionucléide

^{111}In-DTPA-Pentétreotide

^{90}Y-DOTA-Tyr3-Octreotide

^{177}Lu-DOTA-Octreotate

Plan

- Introduction
- **Etat des Lieux en Europe de la PRRT «*peptide receptor radionuclide therapy*» dans les tumeurs endocrines digestives «GEP-NET»:**
  - **Efficacité, toxicité, paramètres influençant la réponse.**
- Situation en France
- Perspectives

Small structural modifications, chelator substitution or metal replacement were shown to considerably affect the binding affinity.

Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use.

Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Mäcke HR.
Eur J Nucl Med. 2000 Mar;27(3):273-82.

Affinité de liaison pour récepteurs humains sst_1-sst_5

IC50 en nM

Peptides	sst_1	sst_2	sst_3	sst_4	sst_5
SS28	5.2	**2.7**	7.7	5.6	4.0
^{111}In-DTPA-octreotide	>10,000	**22**	182	>1,000	237
^{90}Y-DOTA-Tyr^3-octreotide	>10,000	**11**	389	>10,000	114
^{177}Lu-DOTA-Tyr^3-octreotate	>10,000	**4**	>1,000	453	547

Reubi et al. Eur J Nucl Med 2000.

Les radioéléments

	Energie (keV)	Demi-vie
• ^{111}In (γ)	< 26 (Auger) 144 - 245 (E.C.)	2.8 j
• ^{90}Y	βmoy = 933	2.7 j
• ^{177}Lu	βmoy = 133	6.7 j

+ rayonnement γ permettant l'imagerie

^{111}In-pentetreotide
OctreoScan111®

- Premier analogue utilisé en thérapie
- Plusieurs centres en France dans les années 2000 *(ex: St-Antoine, Paris)*
- Traitement palliatif après échec des autres thérapies
- Réponses partielles rares : ~7% patients
- Bénéfice clinique ou réponse biologique : pourcentage non négligeable de patients

Table 3 PRRT with [^{111}In-DTPA^{0}]octreotide in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours

References	No. of evaluable patients	Progressive disease before PRRT	Cumulative activity (GBq)	Response				
				PR	MR[a]	SD	PD	Criteria[b]
Valkema *et al.* (2002)	26	24/26 (92%) (clinical and/or imaging based)	4.7–160.0	0	2 (8%)	15 (58%)	9 (35%)	SWOG
Anthony *et al.* (2002)	26	100% (clinical and/or imaging based)	6.7–46.6	2 (8%)	N/I	21 (81%)	3 (11%)	WHO
Buscombe *et al.* (2003)	12	100% (biochemical or imaging based)	3.1–36.6	2 (17%)	N/I	7 (58%)	3 (25%)	RECIST
Delpassand *et al.* (2008)	29	100% (imaging based)	35.3–37.3	2 (7%)	N/I	16/29 (55%)	11/29 (38%)[c]	RECIST

Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours.

Teunissen JJ. Endocr Relat Cancer. 2011 ;18 Suppl 1:S27-51.

VOLUME 29 · NUMBER 17 · JUNE 10 2011
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

90Y-DOTATOC

Hôpital Universitaire de Bâle

Response, Survival, and Long-Term Toxicity After Therapy With the Radiolabeled Somatostatin Analogue [^{90}Y-DOTA]-TOC in Metastasized Neuroendocrine Cancers

Anna Imhof, Philippe Brunner, Nicolas Marincek, Matthias Briel, Christian Schindler, Helmut Rasch, Helmut R. Mäcke, Christoph Rochlitz, Jan Müller-Brand, and Martin A. Walter

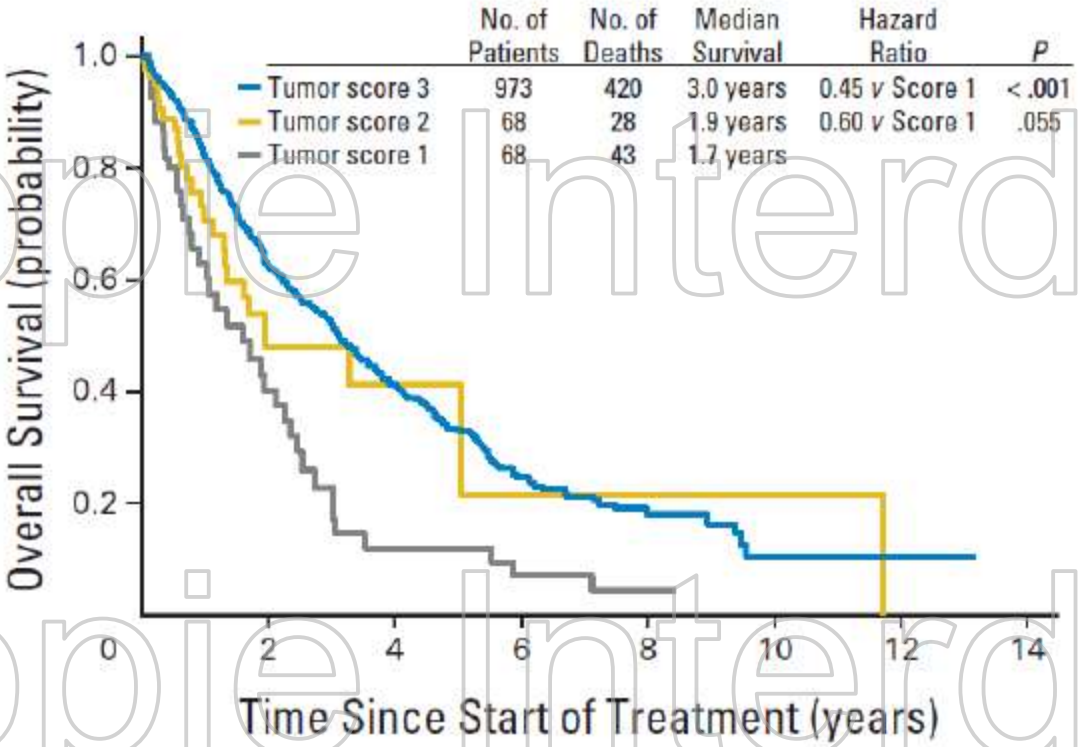
- Etude monocentrique de phase II non randomisée : 1109 patients
- TNE de diverses natures, GEP-NET et autres+++
- Métastases hépatiques 82%, osseuses 19%, antécédents chimio = 30%
- **^{90}Y-DOTA-TOC:** 100mCi (3,7GBq)/m^2; médiane = 2 administrations (1-10);

- Réponse morphologique partielle : 34%
- Réponse biologique : 15.5%
- Réponse clinique : 29.7%

- Survie meilleure si captation de score-3 (36 mois) qu'en cas de score-2 (22,8 mois) ou score-1 (20,4 mois)

Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers.

Imhof A. J Clin Oncol. 2011;29:2416-23.



90Y-DOTATOC
Hôpital Universitaire de Bâle

- Etude monocentrique de phase II non randomisée : 1109 patients
- **^{90}Y-DOTA-TOC:** 100mCi (3,7GBq)/m^2; médiane = 2 administrations (1-10);
- *perfusion concomitante d'acides aminés*

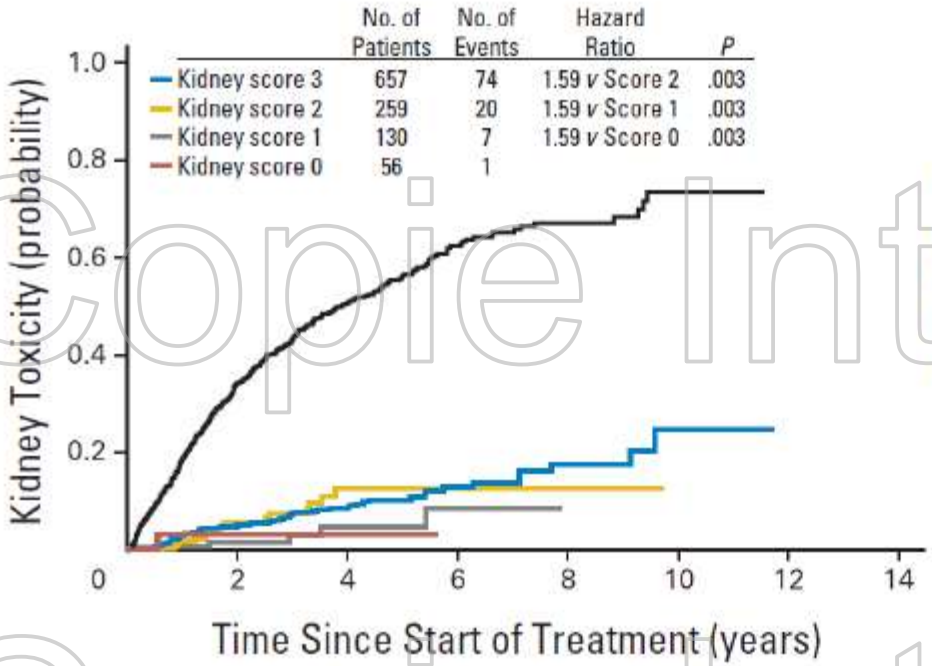
- Toxicité hématologique transitoire de grades 3-4 : 12.8%
- Toxicité rénale permanente de grade 4-5 : 9.2%

Table 2. Hazard Ratios for Overall Survival and Severe Kidney Toxicities After [^{90}Y-DOTA]-TOC (N = 1,109)

Candidate Variable	HR*	95% CI*	*P*
Severe kidney toxicity			
Sex (male *v* female)	0.84	0.55 to 1.28	.42
Age (per 10 years)	1.28	1.05 to 1.57	.02
Baseline glomerular filtration rate (per 10 mL/min/1.73 m^2)	0.80	0.73 to 0.87	< .001
Kidney uptake score (per score)	1.59	1.17 to 2.17	.003

Response, survival, and **long-term toxicity** after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers.

Imhof A. J Clin Oncol. 2011;29:2416-23.



Cumulative incidence functions display the proportion of patients with renal toxicity for different scores of renal 90Y-DOTA-TOC accumulation and competing event of death.

VOLUME 26 · NUMBER 13 · MAY 1 2008
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

^{177}Lu-DOTA-Octreotate

Erasmus Medical Centre, Rotterdam

Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [^{177}Lu-DOTA^{0},Tyr^{3}]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival

Dik J. Kwekkeboom, Wouter W. de Herder, Boen L. Kam, Casper H. van Eijck, Martijn van Essen, Peter P. Kooij, Richard A. Feelders, Maarten O. van Aken, and Eric P. Krenning

- Série monocentrique de 504 patients, non randomisée
- Fixation > foie (grade 3 ou 4)
- Pas de données selon *ki67*
- 4 traitements par 200mCi (7,4GBq) de 177Lu-DOTA-Octreotate, espacés ~8 semaines
  - nombre de cycles réduit si dosimétrie rénale > 23 Gy
  - *perfusion concomitante d'acides aminés (1L contenant 25g lysine et 25g arginine sur 4h)*
- *Imagerie scintigraphique post-traitement*

- Etude de l'efficacité chez 310 patients et de la toxicité chez les 504

- **Réponse morphologique partielle : 30% (selon critères SWOG)**

- **Délai médian avant progression : 40 mois**
- **Survie globale médiane : 46 mois**

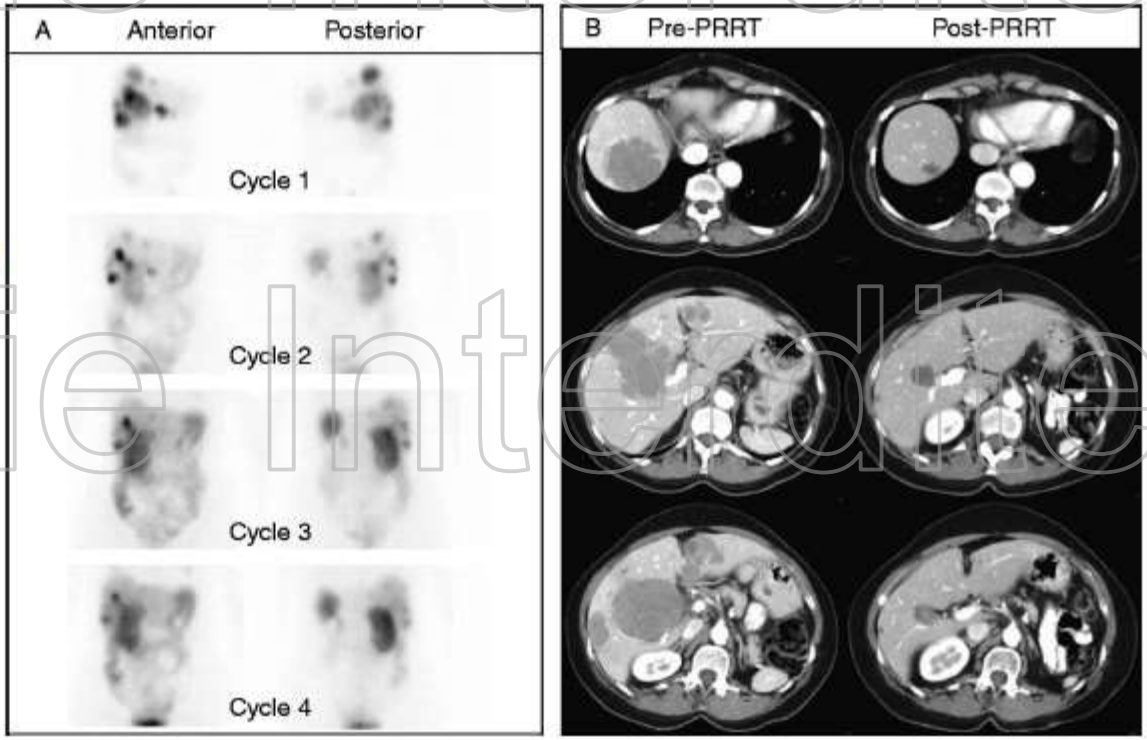
Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours.

Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP.

Endocr Relat Cancer. 2011 Oct 17;18 Suppl 1:S27-51.

^{177}Lu-DOTA-Octreotate

Erasmus Medical Centre, Rotterdam



A) Posttherapy scans after each cycle of PRRT with 7400MBq [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in a patient with rectal carcinoid with metastases who had partial remission as tumour outcome.

B) CT of the abdomen before (left panel) and 3 months after (right panel) the last cycle.

VOLUME 26 · NUMBER 13 · MAY 1 2008
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [^{177}Lu-DOTA^{0},Tyr^{3}]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival

Dik J. Kwekkeboom, Wouter W. de Herder, Boen L. Kam, Casper H. van Eijck, Martijn van Essen, Peter P. Kooij, Richard A. Feelders, Maarten O. van Aken, and Eric P. Krenning

Etude de la toxicité chez les 504 patients

- Nausées 25% ; vomissements 10% ; inconfort abdominal 10%
- Syndrome hormonal 1%
- Perte légère de cheveux (grade-1) : 65%

- **Toxicité hématologique transitoire grades 3-4 : 3.6% des cycles (9.5% des patients)**
- **Toxicité hépatique : 3 patients**

- **Myélodysplasie 4 patients**

- **Insuffisance rénale : 2 patients**

Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate.

Ezziddin S. J Nucl Med. 2014; 55: 183-90.

^{177}Lu-DOTA-Octreotate

Hôpital Universitaire de Bonn

- Cohorte de 74 patients traités par 177Lu-Octreotate à Bonn
- GEP NET de grade 1 ou 2
- 76% patients avaient une progression documentée avant traitement

- Réponse partielle 36%
  - 54% en cas de TNE pancréatique
  - 22% si TNE extra-pancréatique (ou primitif inconnu)

- PFS médiane : 26 mois
- Survie globale : médiane 55 mois

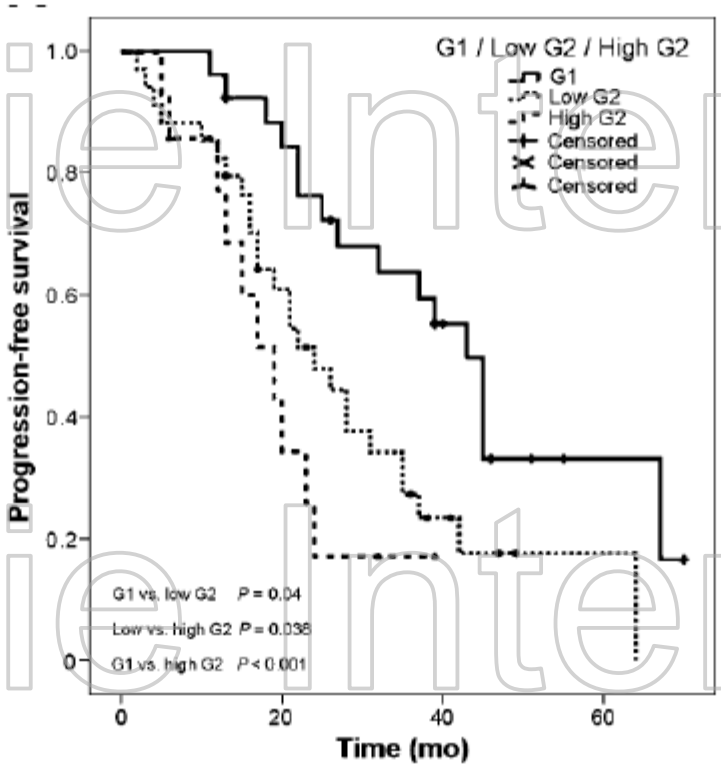
Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate.

Ezziddin S. J Nucl Med. 2014; 55: 183-90.

TABLE 2
Morphologic Response to PRRT According to Various Baseline Factors

Variable	Patients (*n*)	Regression*	*P*
Total	74	40 (54.1)	
Age			
≤65 y	35	18 (51.4)	0.816
>65 y	39	22 (56.4)	
Tumor type			
P-NET	33	24 (72.7)	0.005
Other GEP NET	41	16 (39.0)	
Performance status			
KPS ≤ 70	27	13 (48.1)	0.476
KPS > 70	47	27 (57.4)	
Functionality			
Nonfunctional	55	32 (58.2)	0.289
Functional	19	8 (42.1)	
CgA			
≤600 ng/mL	45	23 (51.1)	0.634
>600 ng/mL	29	17 (58.6)	
NSE			
≤15 ng/mL	39	23 (59.0)	0.484
>15 ng/mL	35	17 (48.6)	
Ki-67 index			
≤10%	60	32 (53.3)	1.0
>10%	14	8 (57.1)	
≤2% (G1)	26	13 (50.0)	0.873
3%–10% (low-range G2)	34	19 (55.9)	
15%–20% (high-range G2)	14	8 (57.1)	
Tracer uptake			
≤ Grade 2	9	2 (22.2)	0.071
> Grade 2	65	38 (58.5)	

*Regression (partial response or minor response) is reported as number of patients, with percentage in parentheses.
P-NET = pancreatic NET; CgA = chromogranin A.



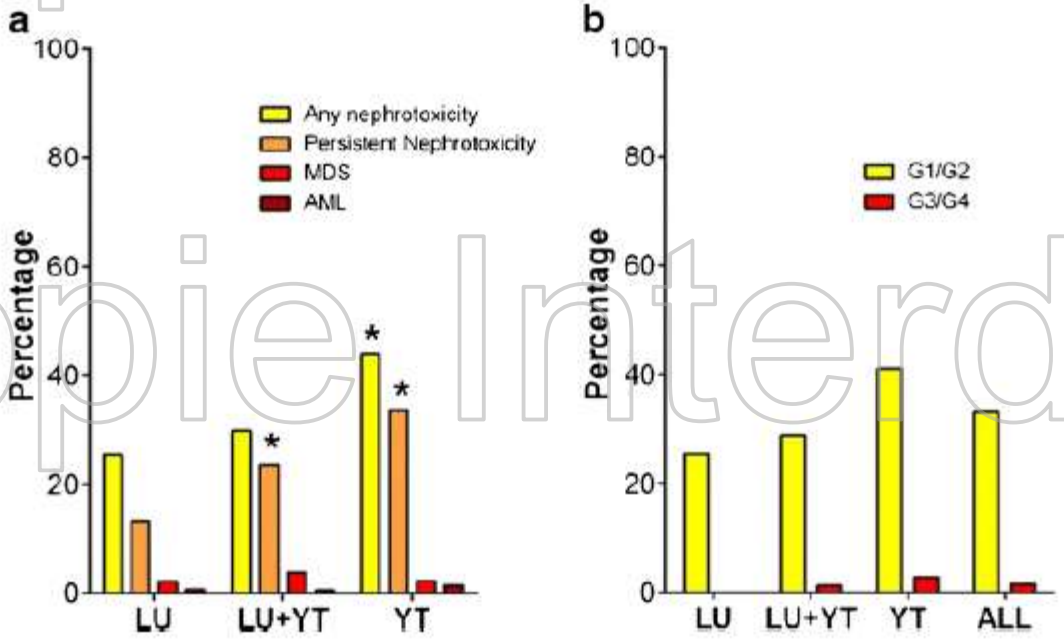
PFS stratified by tumor proliferation index into G1 (Ki-67 index of <3%), low-range G2 (Ki-67 index of 3%–10%), and high-range G2 (Ki-67 index of 15%–20%).

Median PFS times were 43.0 mo, 24.0 mo, and 19.0 mo, respectively.

Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate.
Ezziddin S. J Nucl Med. 2014; 55: 183-90.

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

Bodei L. **Eur J Nucl Med Mol Imaging.** 2015 Jan;42(1):5-19.



- a Development of nephrotoxicity. MDS and AL in the three treatment groups.
- b Nephrotoxicity, transient and persistent (grade 1/2), occurred in 279 patients (34.6 %) and was severe (grade 3/4) in 1.5 %

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

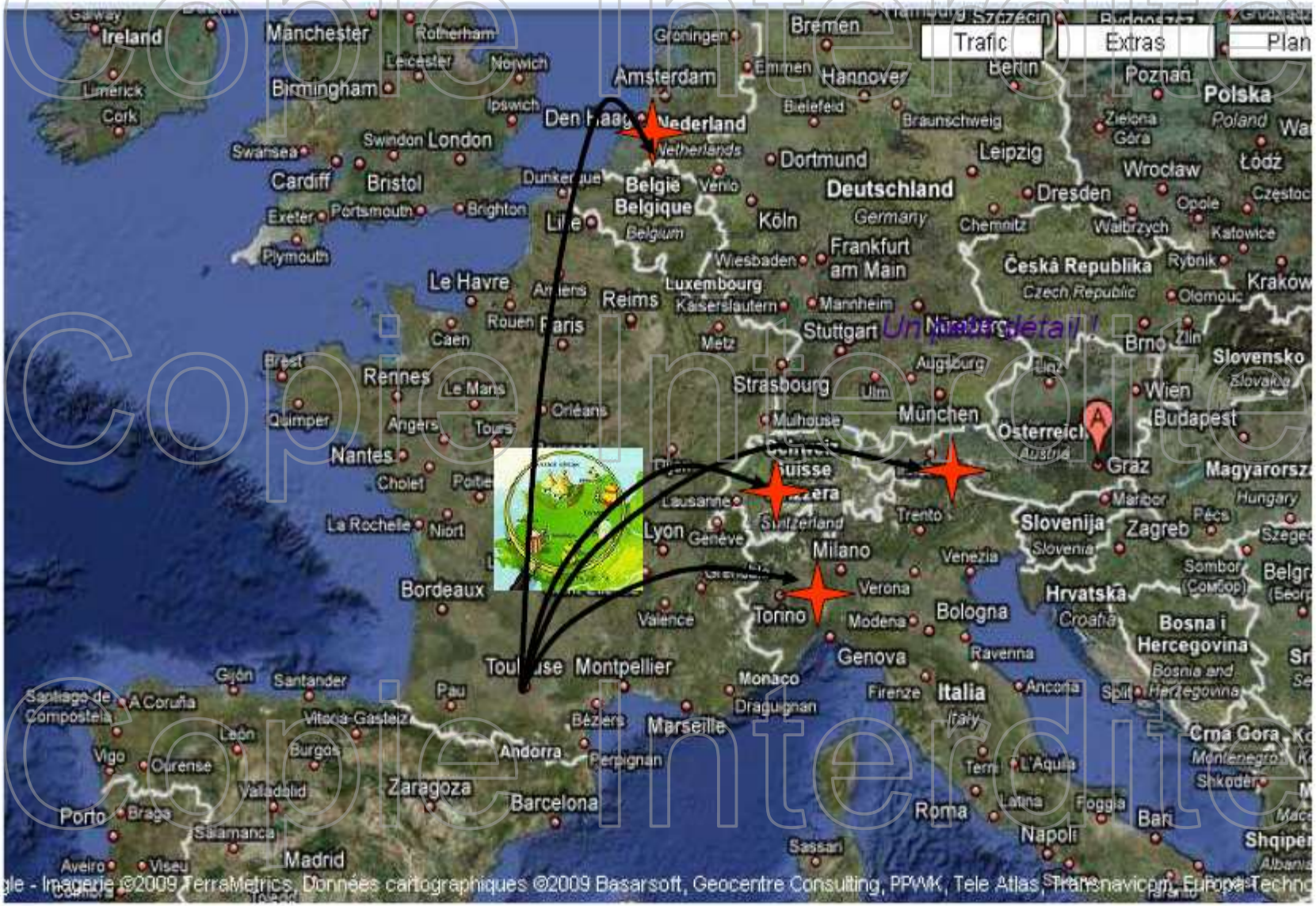
Bodei L. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Jan;42(1):5-19.

	Any nephrotoxicity (n=279)		Persistent nephrotoxicity (n=197)	
	Coefficient	Significance	Coefficient	Significance
Risk factors				
Previous chemotherapy	−0.11	0.81	−0.035	0.477
Previous radiotherapy	0.008	0.82	0.018	0.624
Other previous therapy	0.067	0.055	0.092	0.012
Diabetes	0.051	0.144	0.065	0.075
Hypertension	0.144	<0.0001	0.144	<0.0001
Other nephrotoxic risk	0.133	0.005	0.149	0.003
Codependent associations				
^{177}Lu treatment	−0.114	0.58	−0.154	0.013
^{177}Lu+^{90}Y treatment	−0.102	0.026	−0.099	0.039
Cumulative activity	−0.136	0.088	−0.169	0.046
Number of cycles	0.151	0.01	0.187	0.003
Hb toxicity grade	0.162	<0.000	0.213	<0.0001
WBC toxicity grade	−0.068	0.096	−0.094	0.029
PLT toxicity grade	−0.063	0.255	−0.063	0.269
PLT toxicity score	0.077	0.187	0.079	0.194

Plan

- Introduction
- Etat des Lieux en Europe de la PRRT «*peptide receptor radionuclide therapy*» dans les tumeurs endocrines digestives «GEP-NET»:
- **La France est entrée dans la ronde**
  - **2 essais cliniques ouverts**
  - **Une ATU de cohorte**
- Perspectives

En France 111In-octréotide en ATU et 131I-mIBG



Disponibilités en France du 177Lu-Octreotate

- A travers 2 Essais Cliniques :
  - Étude Internationale avec le ^{177}Lu-Octreotate pour les patients métastatiques NETTER-1 : Tumeurs grêle
  - Étude française académique avec le ^{177}Lu-Octreotate pour les patients métastatiques OCCLURANDOM : Tumeurs pancréatiques

- A travers l' ATU de cohorte

Essai NETTER

Table 5. Key Active Clinical Trials in NETs

Phase	Trial Acronym	Trial Name	NCT No.	Status	Regimen	Tumor Type	No. of Patients	Primary End Point
III	NETTER-1	A Study Comparing Treatment With ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate to Octreotide LAR in Patients With Inoperable, Progressive, Somatostatin Receptor Positive Midgut Carcinoid Tumours	NCT01578239	Ongoing	High-dose octreotide LAR v PRRT	Midgut	280	PFS

OCCLURANDOM

SFMN

GIE

TENpath

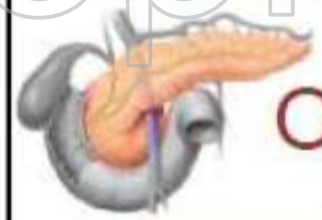
Gustave Roussy promoteur

RENATEN

Advanced Accelerator Applications

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

EudraCT N : 2013-004032-30



OCLURANDOM

Premier essai de phase II, randomisé évaluant l'efficacité anti-tumoral du ^{177}Lutetium-octreotate versus Sunitinib dans le traitement des tumeurs neuroendocrines bien différenciés du pancréas inopérables et progressives

Objectif principal

- Déterminer la survie sans progression (PFS) à 12 mois de l'OCLU, défini par les critères RECIST 1.1 évalués par relecture centrale en temps réel chez des patients présentant :

- Investigateur principal : Pr Eric Baudin - IGR

Disponibilités en France du 177Lu-Octreotate

ATU DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion

Avril 2015 Version N°1

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) DP1 - ATU 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Tel : +33 (0)1 55 87 36 11 Fax: +33 (0)1 55 87 36 12 Mail : atu@ansm.sante.fr www.ansm.sante.fr	Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation Advanced Accelerator Applications 20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly, France Tel : +33 (0)4 50 99 30 70 Fax : +33 (0)4 50 99 30 71 Mail : info@adacap.com www.adacap.com

Utilisation du LUTATHERA à travers l' ATU de cohorte

- **ATU de cohorte** (procédure permettant une mise à disposition d'un médicament n'ayant pas d'AMM).
- **Indication :** TNE bien différenciée **du « midgut »** au stade métastatique ou inopérable, surexprimant des récepteurs de la somatostatine et dont le Ki67 est inférieur ou égal à 20 %.

Utilisation du LUTATHERA à travers l' ATU de cohorte

Lorsque le médecin souhaite instaurer un traitement pour un patient donné, il doit :

- -vérifier l'indication de l'ATU de cohorte et vérifier l'absence de contre-indication
- -compléter la fiche de demande d'accès au traitement et la transmettre au radiopharmacien qui la valide et l'envoie par e-mail au fabricant (AAA) qui, après en avoir pris connaissance, envoie au médecin et au radiopharmacien un accord d'accès au traitement, avec les initiales du patient ainsi que le numéro qui lui est attribué dans l'ATU de cohorte
- -après avoir obtenu cet accord de la part de AAA, le médecin prescripteur planifie une visite de début de traitement en accord avec le radiopharmacien, pour qu'il puisse commander le Lutathera au moins 2 semaines avant la visite programmée de traitement.

Protection rénale par perfusion concomittante d'acides aminés

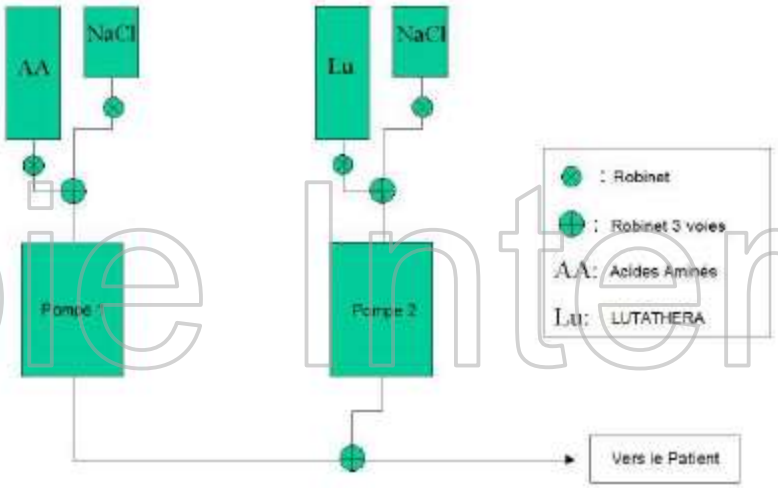


Figure 1: Schéma de la méthode de perfusion avec deux pompes

Produit	Volume	Début (h)	Débit (mL/h)	Durée (h)
Acides aminés	1 L à 2,2 L	0	250 - 550	4
LUTATHERA	22 à 25 mL	0,5	50	0,5
NaCl 9 mg/mL	25 mL	1	50	0,5

Plan :

- Introduction
- Etat des Lieux en Europe de la PRRT « *peptide receptor radionuclide therapy* » :
- La France est enfin entrée dans la ronde
- **Perspectives pour aller +loin**

Perspectives et pistes pour aller +loin

- Meilleure Stadification et Evaluation métabolique Pronostique
  - TEP-TDM aux 68Ga-analogues
  - TEP-TDM au 18FDG
- Traitement par Analogues Radiomarqués Antagonistes
- Administration par voie intra-artérielle hépatique
  - 177Lu-DOTATATE, 90Y-DOTATOC, Lu+Y, 213Bi-Dotatoc (α), etc
- Autres perspectives
  - Adjuvant post chirurgie hépatique
  - Association avec chimiothérapie « potentialisation, synergie »

Analogues marqués au Gallium-68

- Meilleure sensibilité
- Meilleure résolution
- Quantification de la captation (SUV)
- Imagerie en un seul temps à 1h de l'injection.

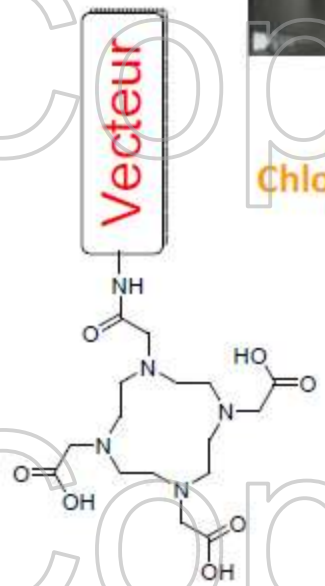
- Pas d'AMM pour l'instant
- Générateur de Ga68 et marquage des analogues sur site.
- Très développé en Europe, encore peu en France.

Plate-forme de radiomarquage au ^{68}Ga

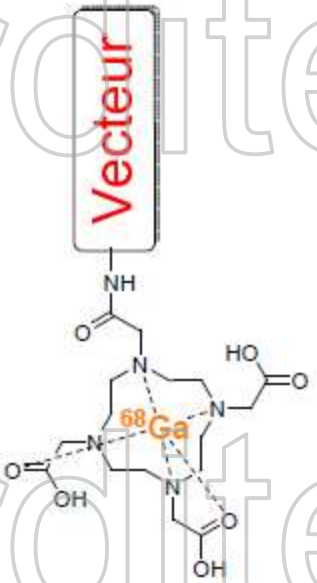
(P. Fernandez, C. Morgat, J. Mazère, E. Hindié, M. Allard,..Equipement pour la Recherche Clinique; Université et CHU de Bordeaux)

Conformité Pharmacopée Européenne

Chlorure de ^{68}Ga



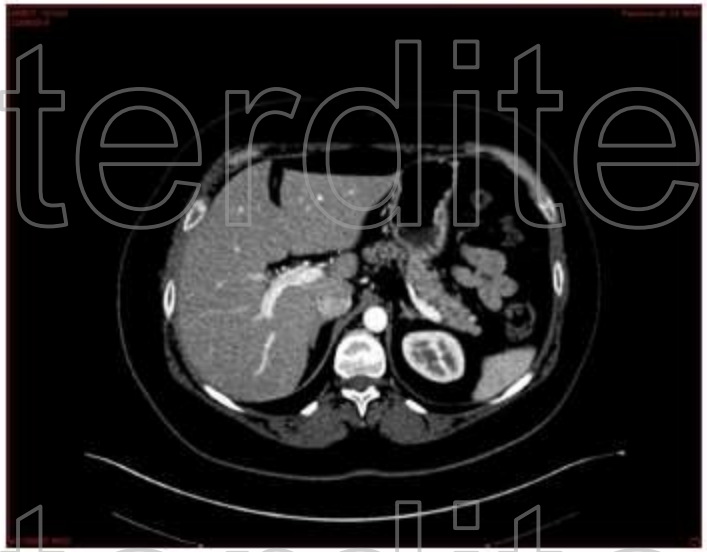
DOTA-vecteur



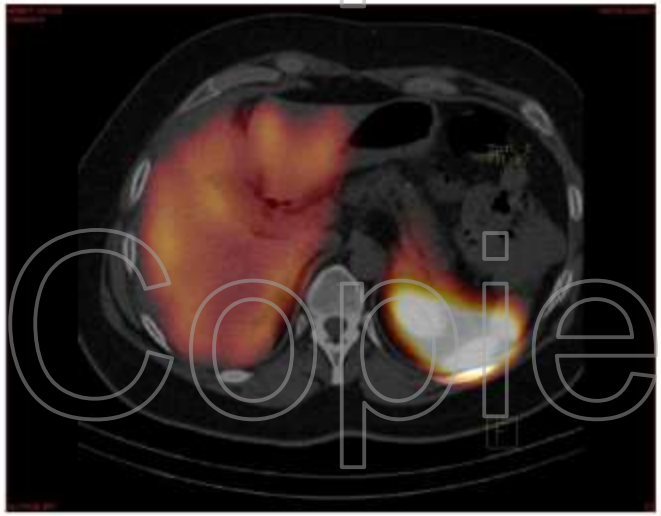
[^{68}Ga]-DOTA-vecteur

Patiente de 45 ans NEM1
ATCD triple énucléation d'insulinomes

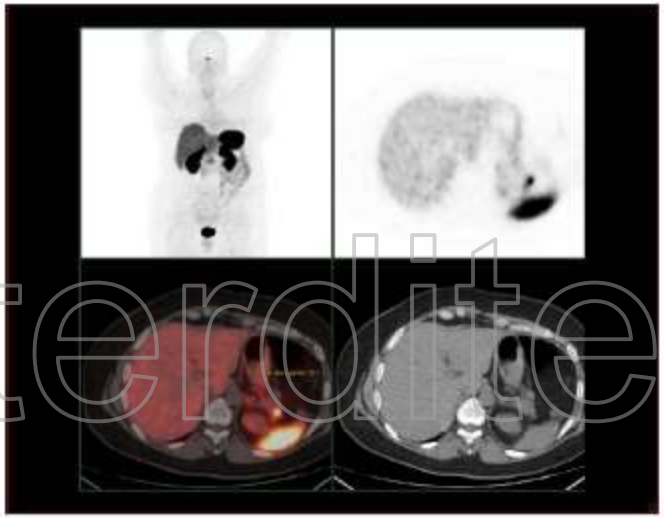
Surveillance : lésion punctiforme queue pancréas en TDM



Octréoscan négatif



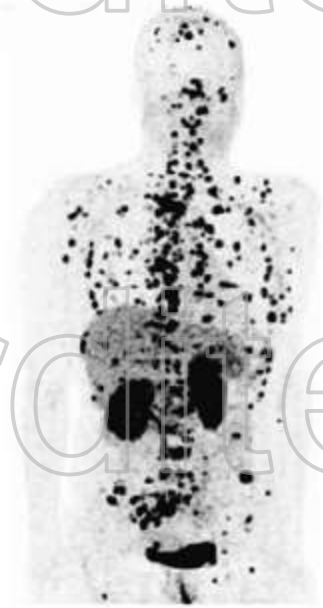
68Ga-Dotatoc: Foyer intense extrémité caudale pancréas



Le 64Cu une alternative en l'absence de plateforme 68Ga

- **Comparison of 111In-DTPA-octreotide and 64Cu-DOTATATE** in same patient with multiple bone and soft-tissue metastases.

^{111}In-DTPA-octreotide



^{64}Cu-DOTATATE

- Clinical PET of neuroendocrine tumors using 64Cu-DOTATATE: first-in-humans study.

Pfeifer A, et al. **J Nucl Med. 2012**;53:1207-15.

- 64Cu-DOTATATE PET for Neuroendocrine Tumors: a Prospective Head-to-Head Comparison with 111In-DTPA-octreotide in 112 Patients.

Pfeifer A, et al. **J Nucl Med. 2015 May 7.** [Epub ahead of print]

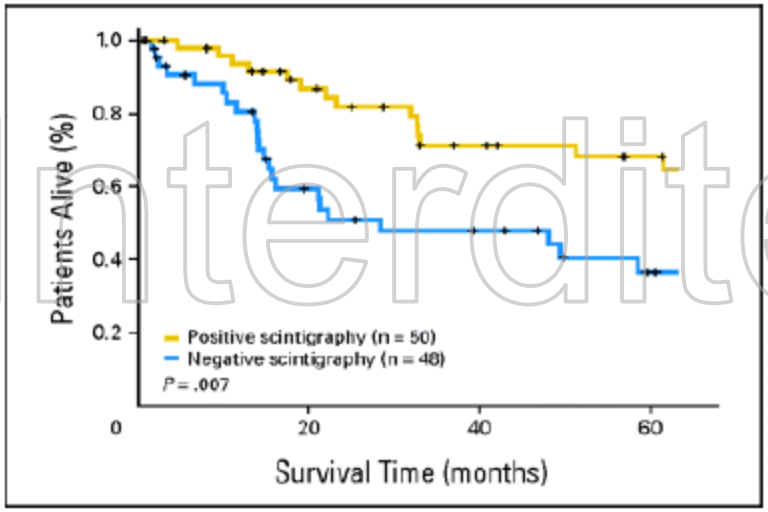
L' imagerie métabolique en tant qu'indice pronostique

- Scintigraphie des récepteurs à la somatostatine
- 18FDG-TEP

Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors.

Asnacios A, **Courbon F**, Rochaix P, Bauvin E, Cances-Lauwers V, Susini C, Schulz S, Boneu A, Guimbaud R, Buscail L.
J Clin Oncol. 2008;26:963-70.

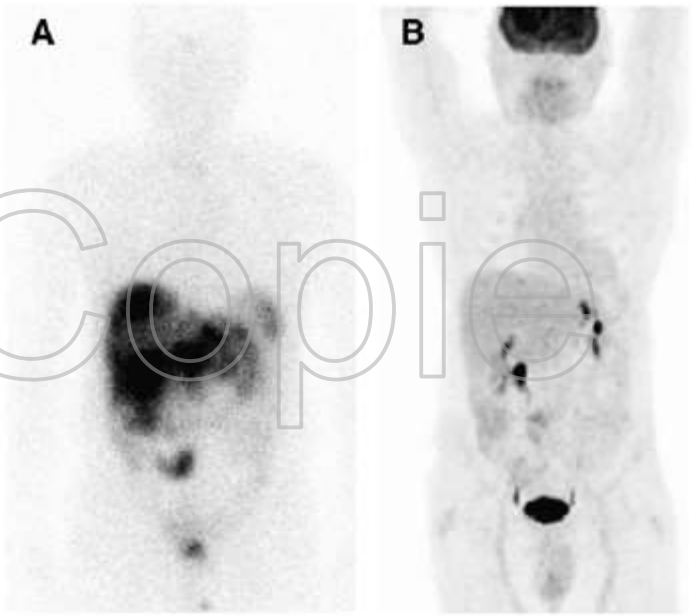
- Survival analysis of the two groups of patients with well-differentiated endocrine carcinoma



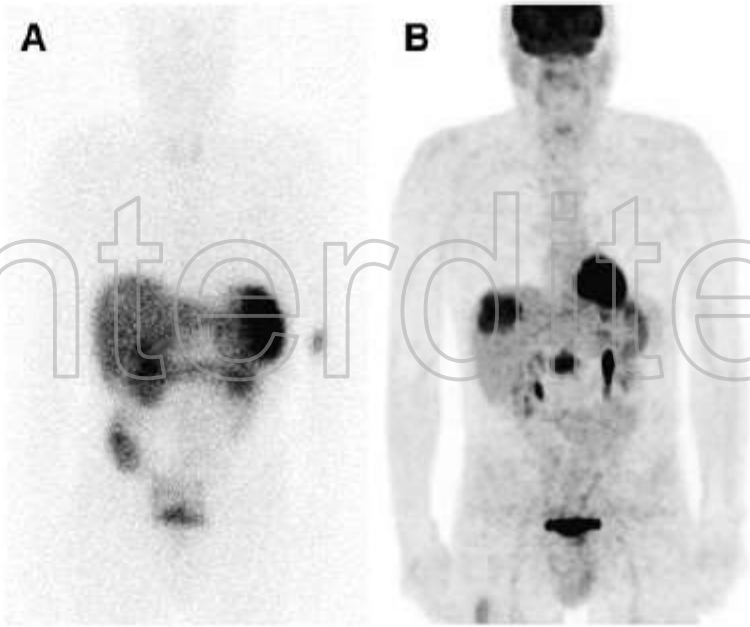
- The lack of tracer uptake at the (111)In-pentetreotide scintigraphy seemed to be a poor prognostic factor (P = .007) for overall survival by Kaplan-Meier test and in multivariate analysis; age and absence of clinical secretory syndrome also seemed to be poor prognostic factors.

Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors.

Garin E, J Nucl Med. 2009 Jun;50(6):858-64



A 74-y-old patient who has low-grade ileal endocrine tumor with liver metastases.
(A)SRS shows intense uptake in ileal tumor and in liver metastases.
(B) FDG-PET shows no liver uptake and faint ileal uptake.

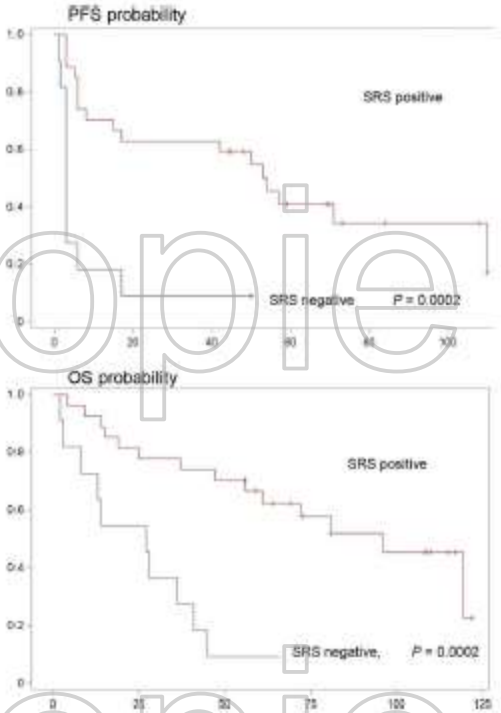


A 63-y-old patient who has liver metastases of pancreatic endocrine tumor.
(A) SRS shows no uptake.
(B) FDG-PET shows intense uptake

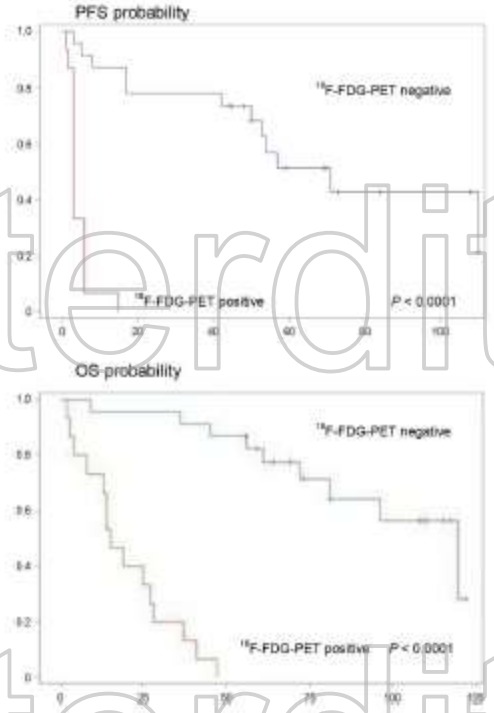
High Prognostic Value of 18F-FDG PET for Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Long-Term Evaluation.

Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul JL, Cuggia M, Mesbah H, Clement B, Boucher E, Garin E.

J Nucl Med. 2014; 55: 1786-90.



- PFS and OS probabilities (time in mo) related to SRS.



- PFS and OS probabilities (time in mo) according to 18F-FDG PET.
  - *Positive : rapport tumeur / foie sain ≥ 2,5*

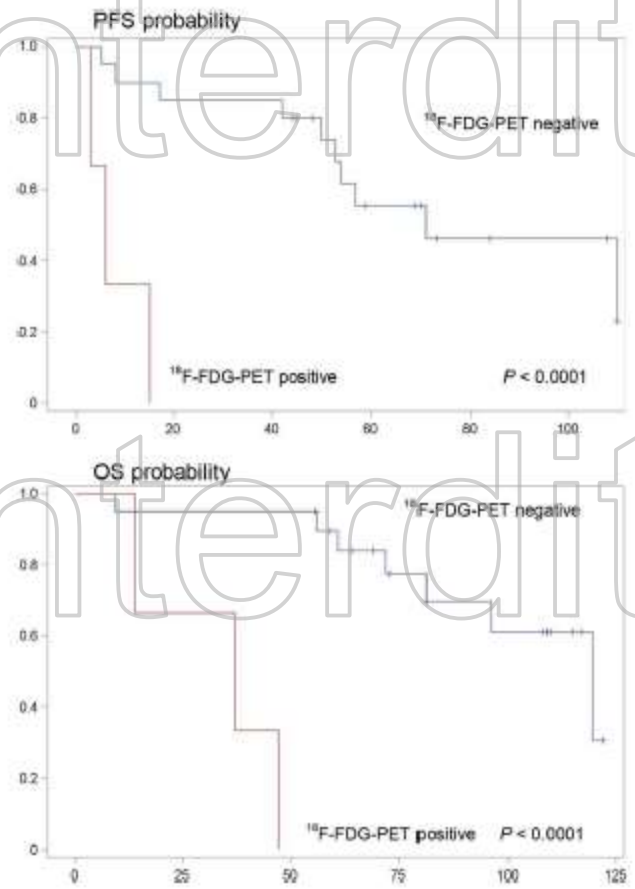
TABLE 3
Univariate and Multivariate Analysis (Cox Regression Model) of Factors Associated with PFS and OS

Prognostic parameter	PFS				OS			
	Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	
	P	Relative risk	*P*	Relative risk	*P*	Relative risk	*P*	Relative risk
T/NT ratio (< or ≥ 2.5)	<0.0001	17.7 (2.4–14.7)	0.0012	18.6 (3.2–109)	<0.0001	23 (6.1–86.4)	<0.0001	26.8 (5.2–139.7)
SUV (< or ≥ 4.5)	<0.0001	6.0 (2.4–14.7)	Not available		<0.0001	6.3 (2.5–15.7)	Not available	
SRS	0.0012	0.23 (0.09–0.56)	0.0372	0.31 (0.01–0.93)	0.0007	0.2 (0.08–0.51)	0.11 (not significant)	0.41 (0.13–1.27)
Histologic grade	0.0007	6.9 (2.3–21.2)	Not available		<0.0001	0.1 (0.1–0.2)	Not available	
Ki67 (< or ≥ 15%)	0.0008	5.6 (2.1–15.5)	0.2996 (not significant)	1.88 (0.56–6.25)	<0.0001	9.5 (4.7–80)	0.08 (not significant)	3.5 (0.8–15.2)

High Prognostic Value of 18F-FDG PET for Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Long-Term Evaluation.

Bahri H. J Nucl Med. 2014; 55: 1786-90.

- PFS and OS probabilities (time in mo) for the group of patients with both SRS positivity and low grade.

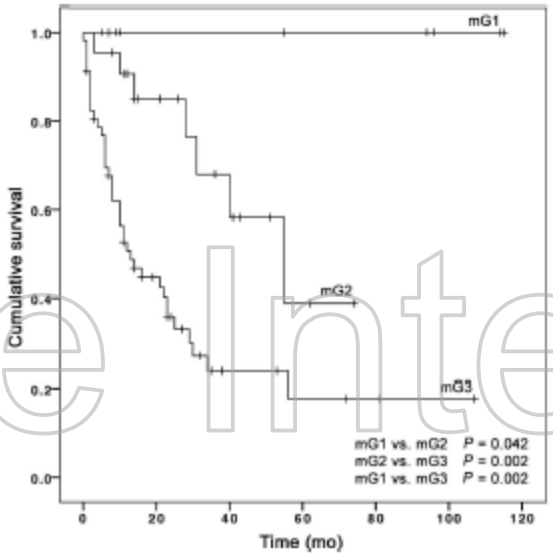


High Prognostic Value of 18F-FDG PET for Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Long-Term Evaluation.

Bahri H. J Nucl Med. 2014; 55: 1786-90.

Prognostic Stratification of Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms by 18F-FDG PET: Feasibility of a Metabolic Grading System.

Ezziddin S. **J Nucl Med**. 2014 May 29;55(8):1260-1266.



Impact of metabolic grading on overall survival after stratification by T/L SUV ratio.

- Median overall survival for patients with T/L SUV ratio < 1 (mG1) was not reached after 114 mo.
- Patients with T/L SUV ratio of 1–2.3 (mG2) had median overall survival of 55 mo.
- Patients with T/L SUV ratio >2.3 (mG3) had median overall survival of 13 mo.

Log-rank test was significant for all comparisons.

Comparison of the prognostic values of 68Ga-DOTANOC PET/CT and 18F-FDG PET/CT in patients with well-differentiated neuroendocrine tumor.

Sharma P, Naswa N, Kc SS, Alvarado LA, Dwivedi AK, Yadav Y, Kumar R, Ammini AC, Bal C.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Dec;41:2194-202.

- In multivariable analysis, SUVmax measured on (68)Ga-DOTANOC PET/CT is an independent, positive prognostic factor in patients with well-differentiated NET and is superior to SUVmax on (18)F-FDG and conventional clinicopathological factors for predicting PFS.

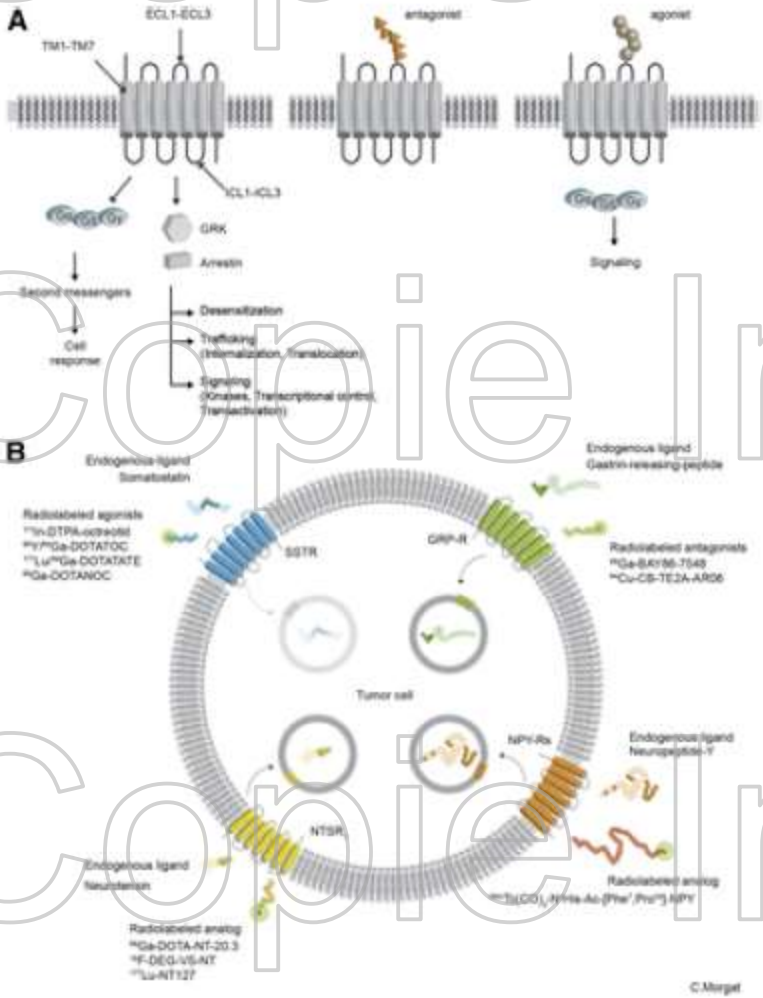
Role of 18FDG PET/CT in patients treated with 177Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours.

Severi S, Nanni O, Bodei L, Sansovini M, Ianniello A, Nicoletti S, Scarpi E, Matteucci F, Gilardi L, Paganelli G.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Jun;40(6):881-8.

- FDG PET was positive (SUV >2,5) in 57 % of patients with grade 1 NET and in 66 % of patients with grade 2 NET.
- In PET- and PET+ patients, the rates of disease control were 100 % and 76 % (P = 0.020) with a PFS of 32 and 20 months, respectively (P = 0.033).
- Of the PET+ patients with grade 1 NET, 91 % showed disease control, **whereas about one in three PET+ patients with grade 2 NET progressed after Lu-PRRT (disease control rate 68 %).**

Les Analogues Antagonistes



- **Ils se lient aux récepteurs de la somatostatine, sans internalisation**

- Targeting neuropeptide receptors for cancer imaging and therapy: perspectives with bombesin, neurotensin, and neuropeptide-Y receptors.

Morgat C, Mishra AK, Varshney R, Allard M, Fernandez P, Hindié E.

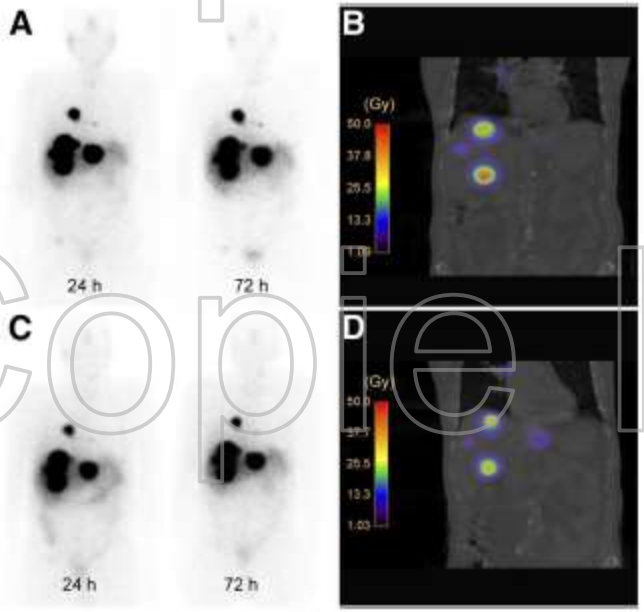
J Nucl Med. 2014 Oct;55(10):1650-7.

Comparison of Somatostatin Receptor Agonist and Antagonist for Peptide Receptor Radionuclide Therapy: A Pilot Study.

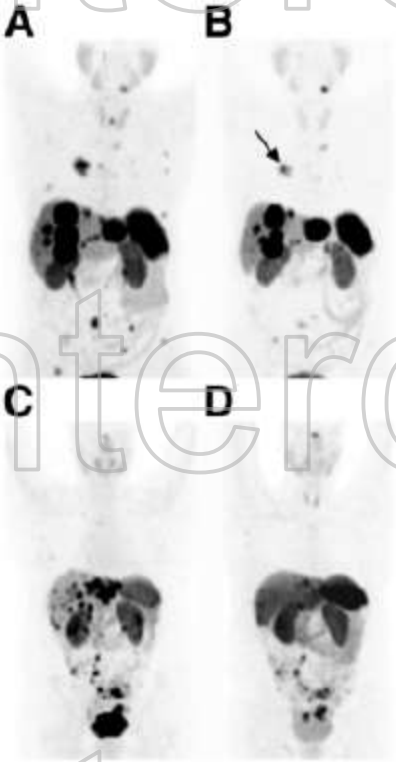
Wild D, et al. J Nucl Med. 2014; 55: 1248-1252.

- In 4 consecutive patients with advanced neuroendocrine tumors, we evaluated whether treatment with 177Lu-labeled sst antagonists is feasible.
- After injection of 1 GBq of 177Lu-DOTA-JR11 (antagonist) and 177Lu-DOTATATE, dosimetry analysis based on SPECT/CT was performed.
- 177Lu-DOTA-JR11 showed a 1.7-10.6 times higher tumor dose than 177Lu-DOTATATE (tenant compte du degré de captation et du temps de résidence).
- **Tumor-to-kidney and tumor-to-bone marrow dose ratio was 1.1-7.2 times higher with 177Lu-DOTA-JR11 than with 177Lu-DOTATATE.**
- **Reversible minor adverse effects of 177Lu-DOTA-JR11 were observed.**

Analogues Antagonistes Radiomarqués



- 177Lu-DOTA-JR11 planar scans (A) and isodose curves (B)
- 177Lu-DOTATATE planar scans (C) and isodose curves (D)



- 68Ga-DOTATATE PET images of patient 2 before (A) and 3 mo after (B) treatment with 15.2 GBq of 177Lu-DOTA-JR11
- 68Ga-DOTATATE PET images of patient 3 before (C) and 12 mo after (D) treatment with 5.9 GBq of 177Lu-

DOTA-JR11.

Comparison of Somatostatin Receptor Agonist and Antagonist for Peptide Receptor Radionuclide Therapy: A Pilot Study.

Wild D, et al. J Nucl Med. 2014; 55: 1248-1252.

Localization of hidden Insulinomas with 68Ga-DOTA-exendin-4 PET/CT: A Pilot Study.

Antwi K, Fani M, Nicolas G, Rottenburger C, Heye T, Reubi JC, Gloor B, Christ E, Wild D.

J Nucl Med. 2015 May 21.

The glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor: a novel target for neuroendocrine tumor imaging-first preclinical studies.

Gourni E, Waser B, Clerc P, Fourmy D, Reubi JC, Maecke HR.

J Nucl Med. 2014 Jun;55(6):976-82.

Triple-peptide receptor targeting in vitro allows detection of all tested gut and bronchial NETs.

Reubi JC, Waser B.

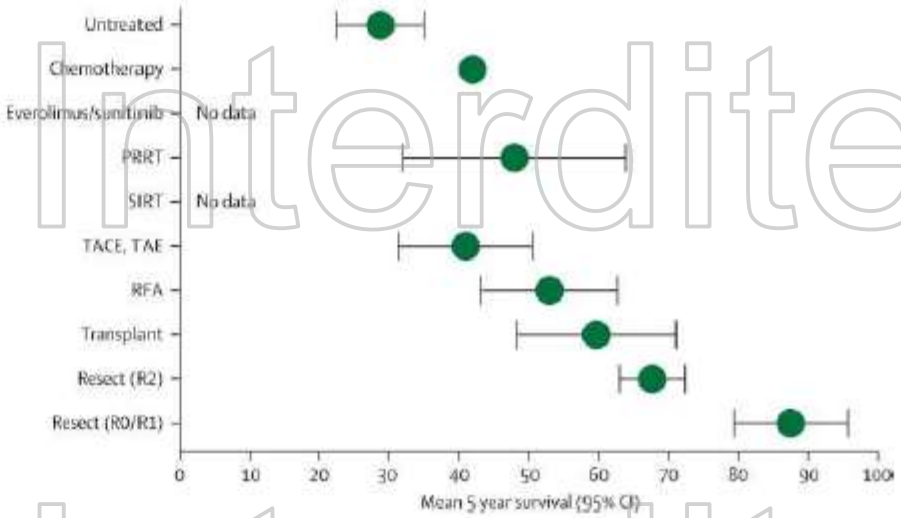
J Nucl Med. 2015 Apr;56(4):613-5.

- Les traitements en intra-artériel hépatique en cas d'atteinte métastatique hépatique exclusive ou dominante

Rates of 5 year survival of patients with GEP-NET liver metastases by treatment method

TACE = transarterial chemoembolisation.
TAE = transarterial embolisation.
SIRT= selective internal radiotherapy.

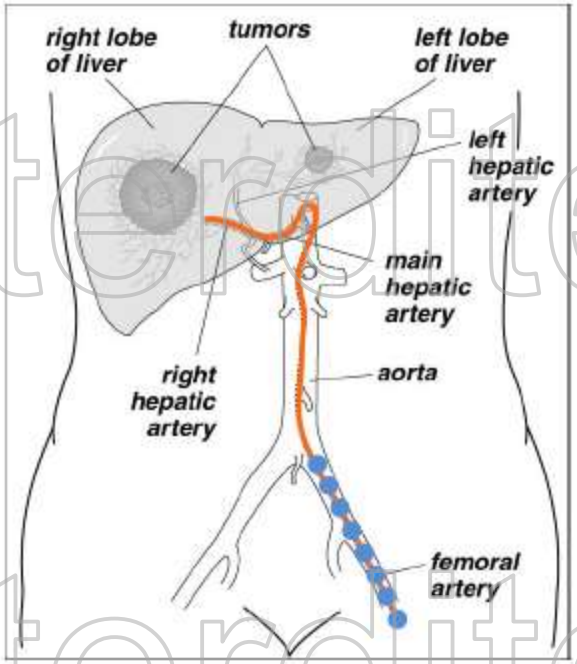
RFA=radiofrequency ablation.
Resect (R2)=cytoreduction.
Resect (R0/R1)=complete resection.
PRRT=peptide receptor radionuclide therapy.



- Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases.
  Frilling A, et al; Working Group on Neuroendocrine Liver Metastases.
  Lancet Oncol. 2014;15:e8-21.

^{90}Y-Microsphères

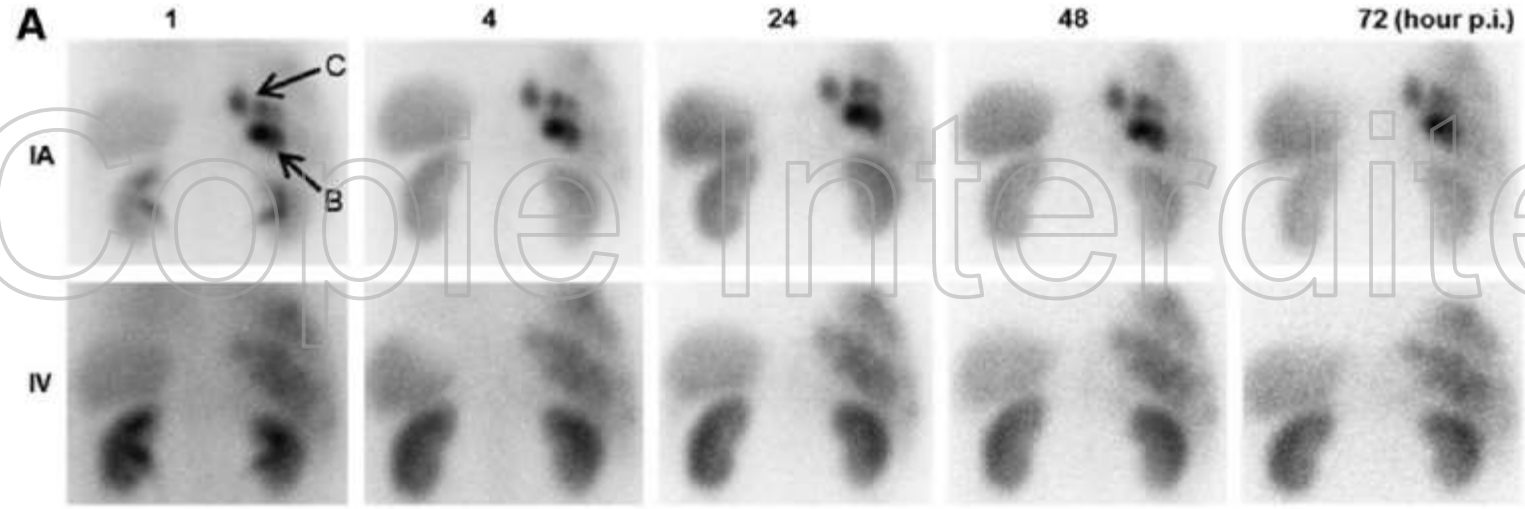
- Tumeurs hyper-vascularisées
- Ciblage vasculaire ou sélectif
- ➡ Radiothérapie interne sélective (SIRT)
- Injection des microsphères par voie intra-artérielle
- Microsphères transitent par le flux sanguin jusqu'aux micro-vaisseaux
- Traitement lobaire, segmentaire ou sous-segmentaire



- Traitement intra-artériel hépatique, la radiothérapie métabolique est également une option

111In-DTPA-octreotide tumor uptake in GEPNET liver metastases after intra-arterial administration: an overview of preclinical and clinical observations and implications for tumor radiation dose after peptide radionuclide therapy.

Pool SE, Kam BL, Koning GA, Konijnenberg M, Ten Hagen TL, Breeman WA, Krenning EP, de Jong M, van Eijck CH.
Cancer Biother Radiopharm. 2014 May;29(4):179-87.



Planar posterior image of the liver after i.v. and after i.a. administration of 111In-octreotide.

After i.a. administration, there was increased tumor uptake of 111In-octreotide

Traitement adjuvant

- **Après résection « complète » des métastases hépatiques, l'examen anatomopathologique montre que 50% des métastases n'étaient pas détectées par l'imagerie préopératoire (ou intra-opératoire).**
- **Le taux de rechute est très élevé**
- **Hypothèse « intérêt d'un traitement adjuvant après chirurgie »**
  - **À l'instar du cancer de la thyroïde**

Radiothérapie Interne Vectorisée
Des TNE
Etude TERAVECT

Rachida Lebtahi
Hôpital Beaujon
10 Octobre 2014

Etude TERAVECT

- Etude prospective randomisée multicentrique
- Inclusion des patients porteurs de TNE après chirurgie complètes des tumeurs primitive(s) et des métastases hépatiques
- Traitement adjuvant ^{111}In Octreotide versus suivi habituel
- Objectif principal : efficacité sur la survie sans récidive à 3 ans

Association à la chimiothérapie

- Phase I-II study of radiopeptide 177Lu-octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors.

Claringbold PG, Price RA, Turner JH.
Cancer Biother Radiopharm. 2012 Nov;27(9):561-9.

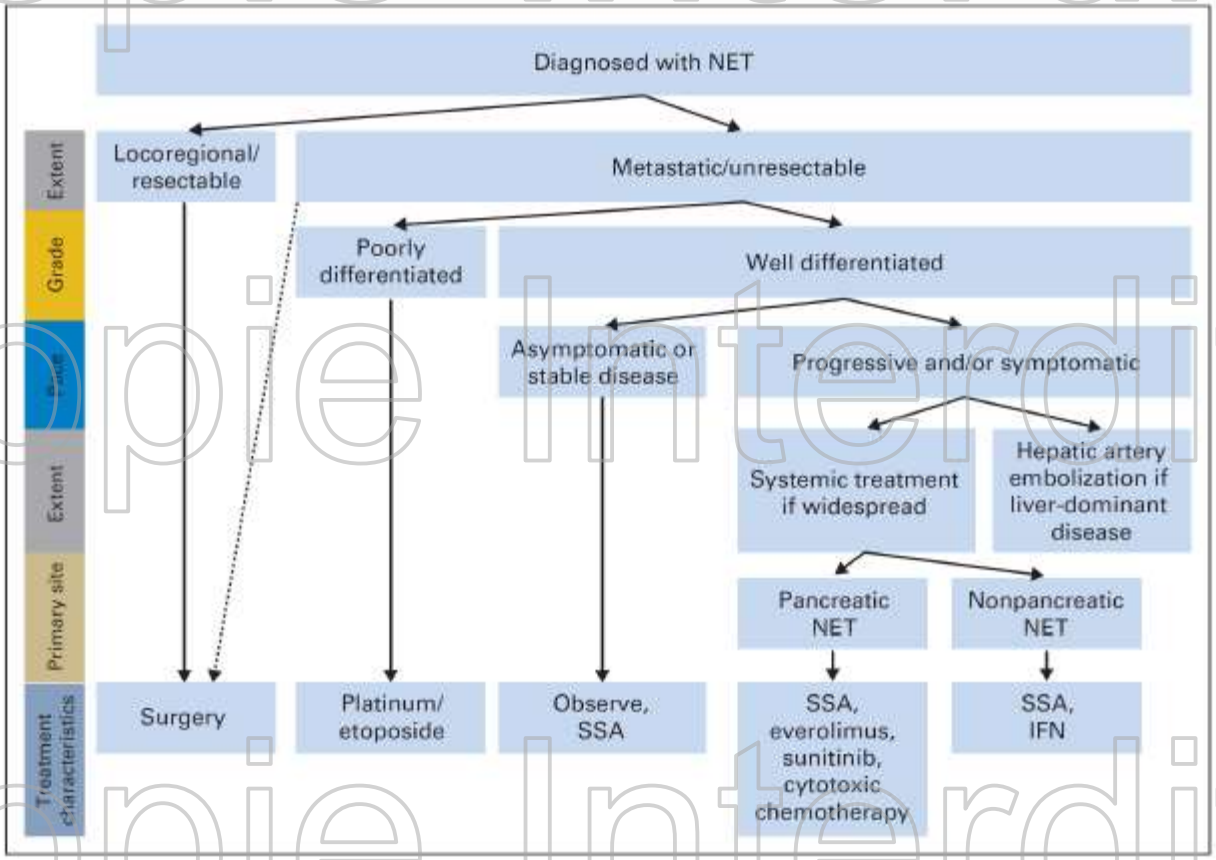
Ou positionner la RPPT dans l'arsenal thérapeutique

- Chirurgie
- Analogues froids de la somatostatine
- Thérapies ciblées (inhibiteurs de la voie mTOR, inhibiteurs VEGF et multikinases)
- Chimiothérapie
- Traitements palliatifs locaux

Question difficile sans réponse claire en l'absence d'étude randomisée, et qui dépend sûrement du contexte du patient, de l'expression de la cible, du grade ENETS, du contexte local…..

Carcinoid and Neuroendocrine Tumors: Building on Success.

Kunz PL. J Clin Oncol. 2015 Apr 27.



Algorithm for approaching tumor control in neuroendocrine tumors (NETs).

IFN, interferon; SSA, somatostatin analog.

Ou positionner la RPPT

Traitement antitumoral systémique des TNEs
L'heure du choix

	Iléon G1-G2	Pancréas G1-G2
Analogues de la SMS (IFN)	*AMM*	Consensus Expert G1
Chimiothérapie	?	AMM
Radiothérapie métabolique	Consensus Expert	Consensus Expert
Everolimus	Consensus Expert	AMM
Sunitinib	?	AMM

- *E. Baudin*

When should peptide receptor radionuclide therapy be used?

- Peptide receptor radionuclide therapy should be used as part of a treatment panel. To achieve better evidence about patient selection and treatment efficacy, use within clinical study protocol should be encouraged (weak recommendation)

- Level of evidence=1
- Benefit is greater than harm
- Cost = high

- Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases.
  Frilling A, et al; Working Group on Neuroendocrine Liver Metastases.
  Lancet Oncol. 2014 Jan;15(1):e8-21.

Conclusions

- Résultats très prometteurs
  - Bonne tolérance
  - Effets secondaires transitoires
  - Amélioration des signes cliniques et qualité de vie
  - Survie sans progression :Y90 18 mois-29 mois, LU177 40 mois

- Efficacité malgré:
  - Patients inclus à un stade avancé
  - Hétérogénéité des populations et des protocoles d'administration

Perspectives multiples !