

# Contributions de la Médecine Nucléaire à la prise en charge des Tumeurs NeuroEndocrines (TNE)

Pr Frédéric Courbon, Médecine Nucléaire, IUCT Toulouse

Pr Thomas Walter, Oncologie Médicale, CHU de Lyon

*Atelier rendu possible par une subvention sans restrictions du Laboratoire  
Advanced Accelerator Applications.*

# Orateurs

## Pr. Frédéric Courbon

[courbon.frederic@iuct-oncopole.fr](mailto:courbon.frederic@iuct-oncopole.fr)

### Liens d'intérêt:

*Financements recherche*

Covidien /Mallinkrodt, IBA, Roche, GEHC

*Expertise*

Covidien/Mallinkrodt, Ipsen, Novartis, Norgine, Bayer, GEHC, Cyclopharma, AAA

## Pr. Thomas Walter

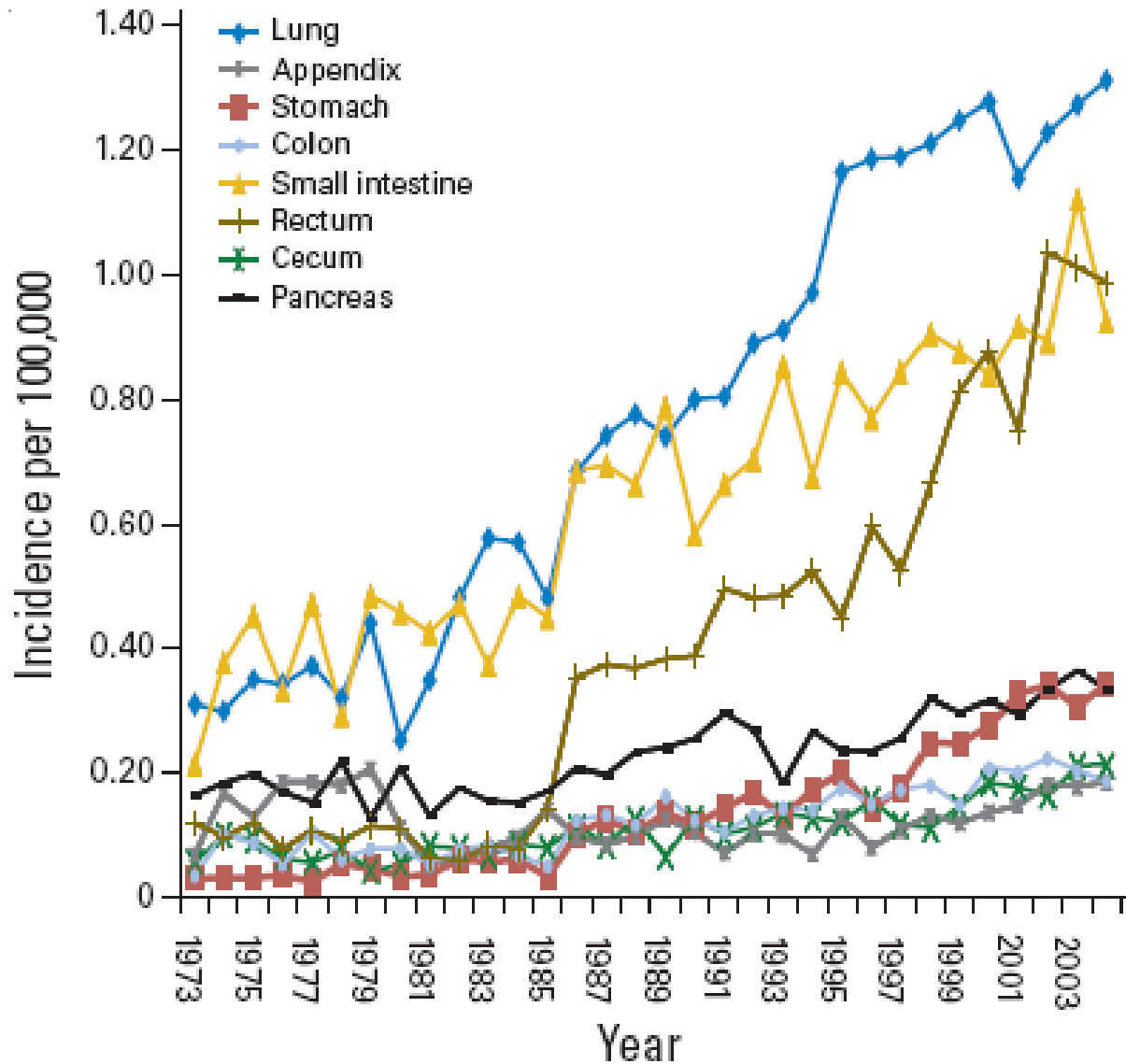
[thomas.walter@chu-lyon.fr](mailto:thomas.walter@chu-lyon.fr)

### Liens d'intérêt:

Novartis, Ipsen, Keocyt, Pfizer, Celgene, AAA



# Épidémiologie



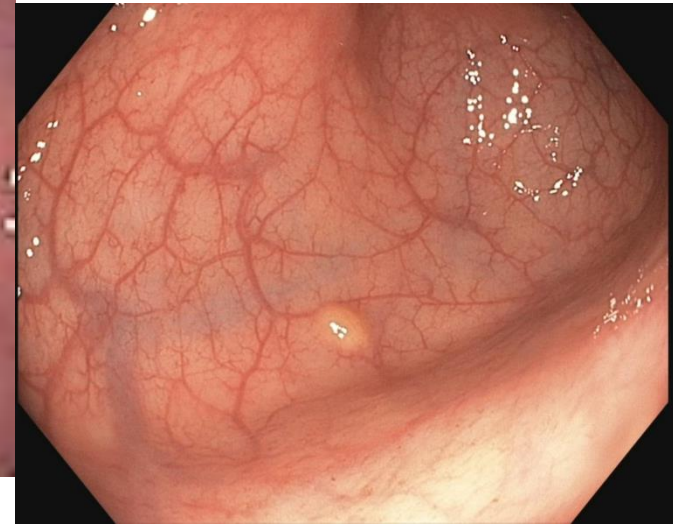
# Découverte fortuite endoscopique



TNE gastrique sur  
maladie de Biermer



TNE duodénale



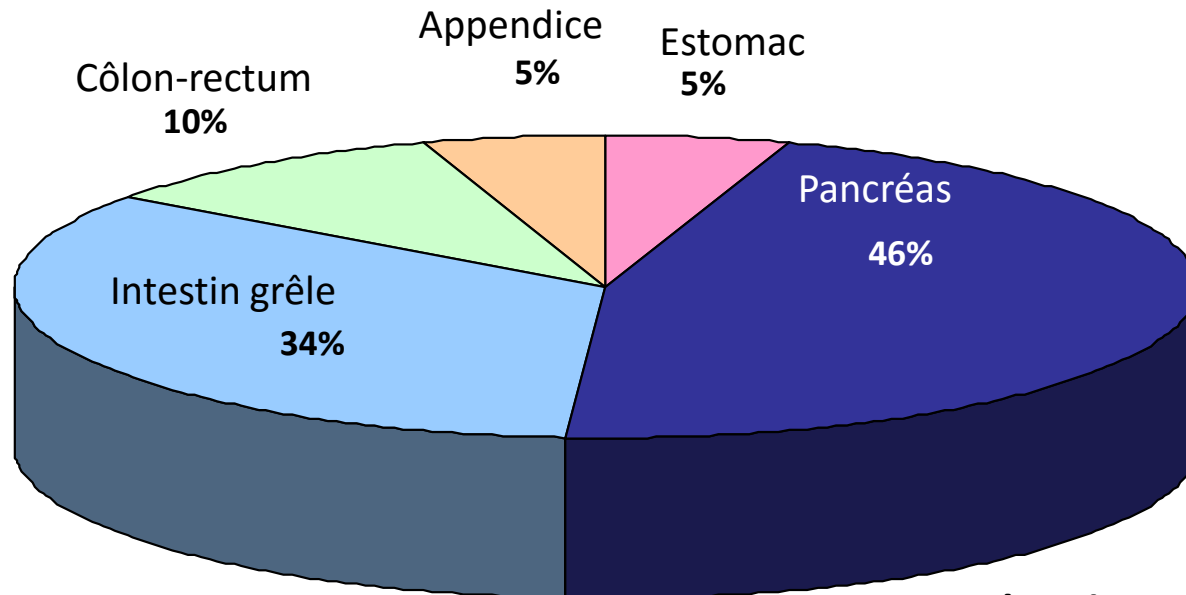
TNE rectale

...mais aussi radiologique, chirurgicale



# Épidémiologie

- 1-2% des tumeurs digestives
- Incidence 3-5/100.000 hab
- Mais le second en prévalence (coût ++)



# Bilan d'une TNE GEP

1. **Biologie** (CgA +/- hormones digestives)
2. **Morphologie** (endoscopie, écho-endoscopie, TDM, IRM, scintigraphie)
3. **Histologie** +++ (qualité et simplicité du prélèvement)  
Ex : PBF > ponction du pancréas sous EE)

# Objectifs du bilan morphologique

- Recherche de la tumeur primitive (selon le siège suspecté)
- Bilan d'extension (IRM de diff (foie, rachis))
- Pronostic (SRS -/ FDG +...)
- Bilan pré-thérapeutique (RIV)
- Evaluation de la réponse au traitement
- Recherche de rechute, maladie résiduelle

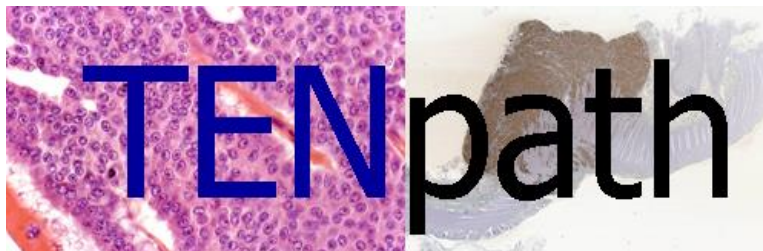
# Facteurs pronostiques

## Caractériser la tumeur +++

Histo-pronostic +++

- OMS 2010
- Grade histologique
- Stade TNM
- Nombre de sites métastatiques, méta. os, volume métastatique hépatique...
- Localisation de la tumeur primitive
- Pente évolutive +++

# Traitements



**Réseau national d'expertise pour le diagnostic anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines de l'adulte, familiales et sporadiques**



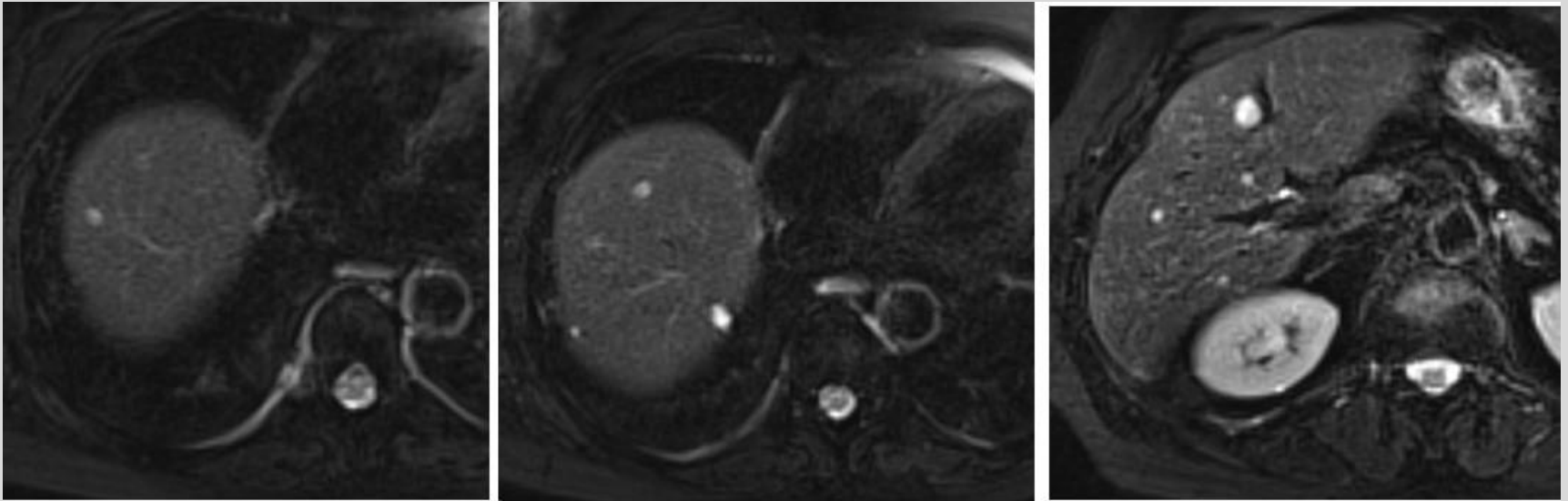
RÉseau NATIONAL de prise en charge des  
Tumeurs neuro-ENDocrines Malignes  
Rares Sporadiques et Héréditaires

# Traitement des TNE de l'intestin grêle métastatique

# Cas N°1 : une TNE « peu agressive »

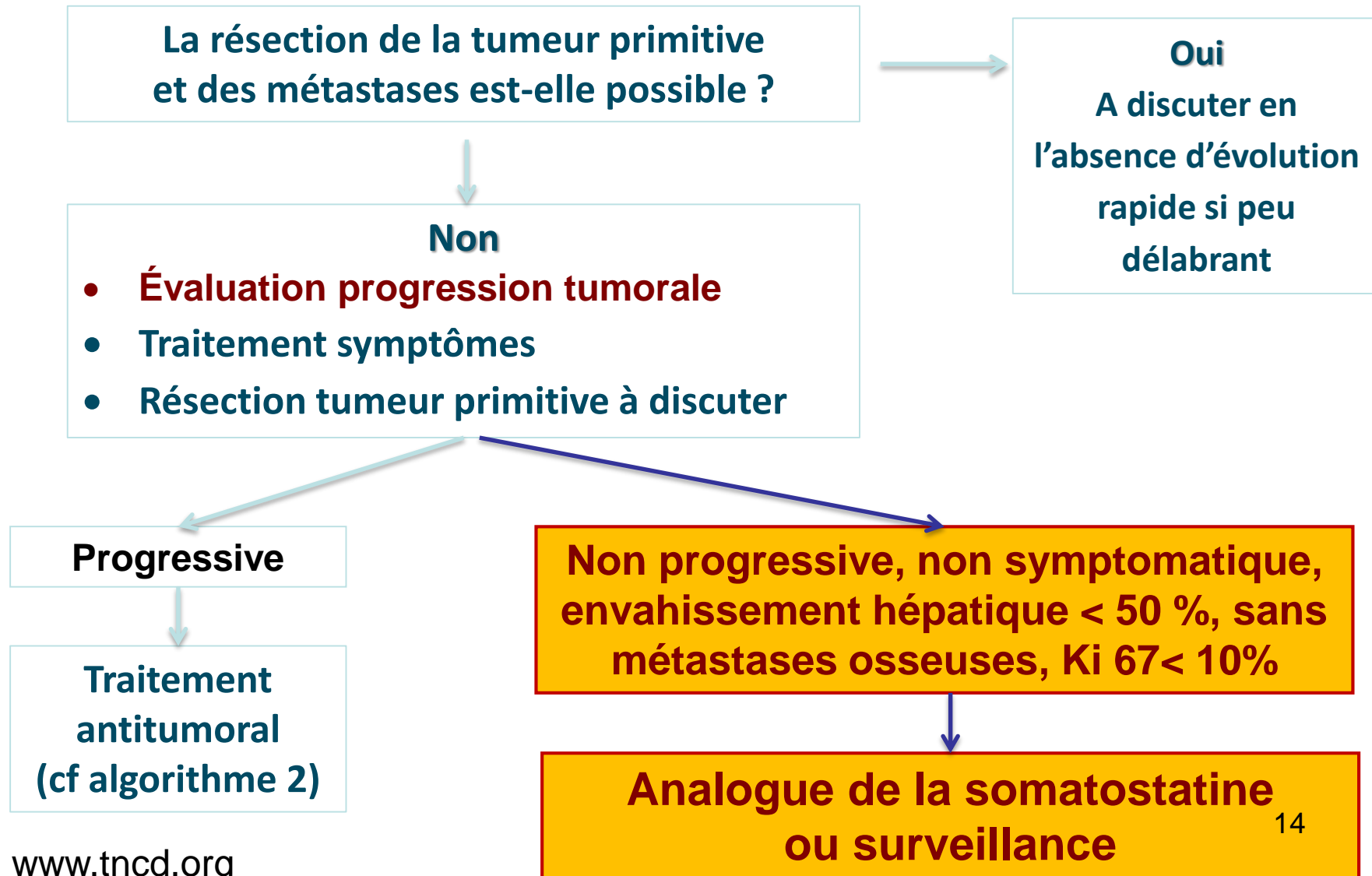
Patiente de 76 ans, suivie depuis 2010 de méta. hépatiques métachrones d'une TNE de l'iléon G1 opérée en 2004.

Co-morbidités : syndrome de Sjögren, syndrome anxio-dépressif.



Envahissement hépatique < 10 %, G1, asymptomatique  
Surveillée / 6 mois (stable RECIST, depuis 3 ans)

# TNE iléales bien différenciées (G1-G2) métastatiques

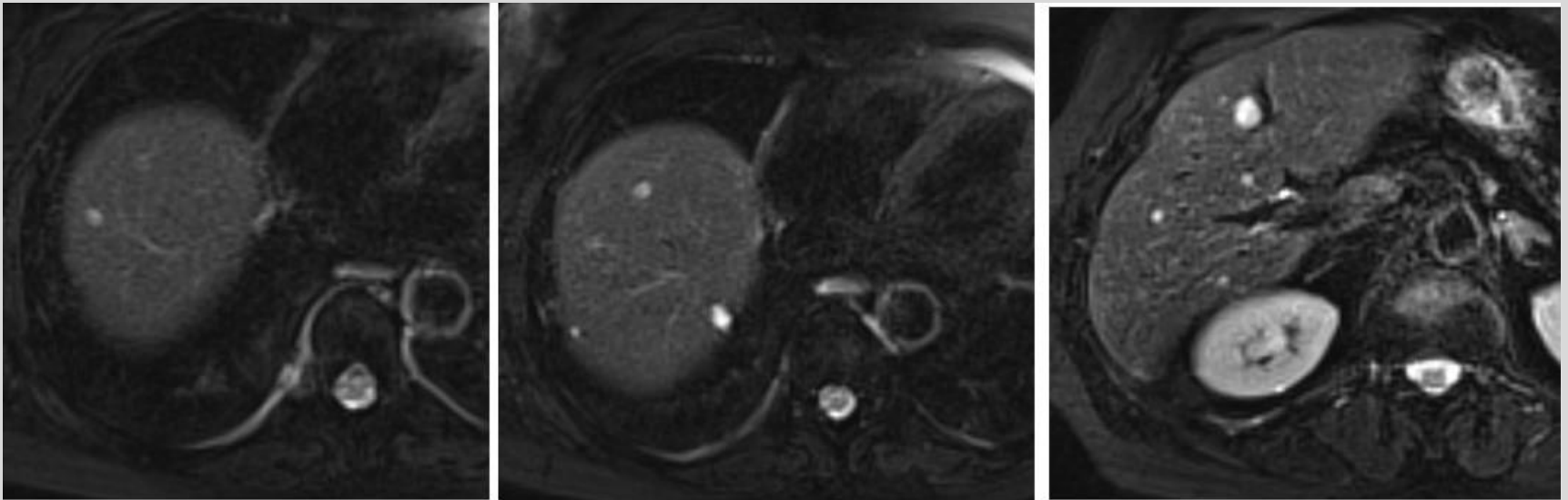




# Cas N°1 : une TNE « peu agressive »

Patiente de 76 ans, suivie depuis 2010 de méta. hépatiques métachrones d'une TNE de l'iléon G1 opérée en 2004.

Co-morbidités : syndrome de Sjögren, syndrome anxio-dépressif.

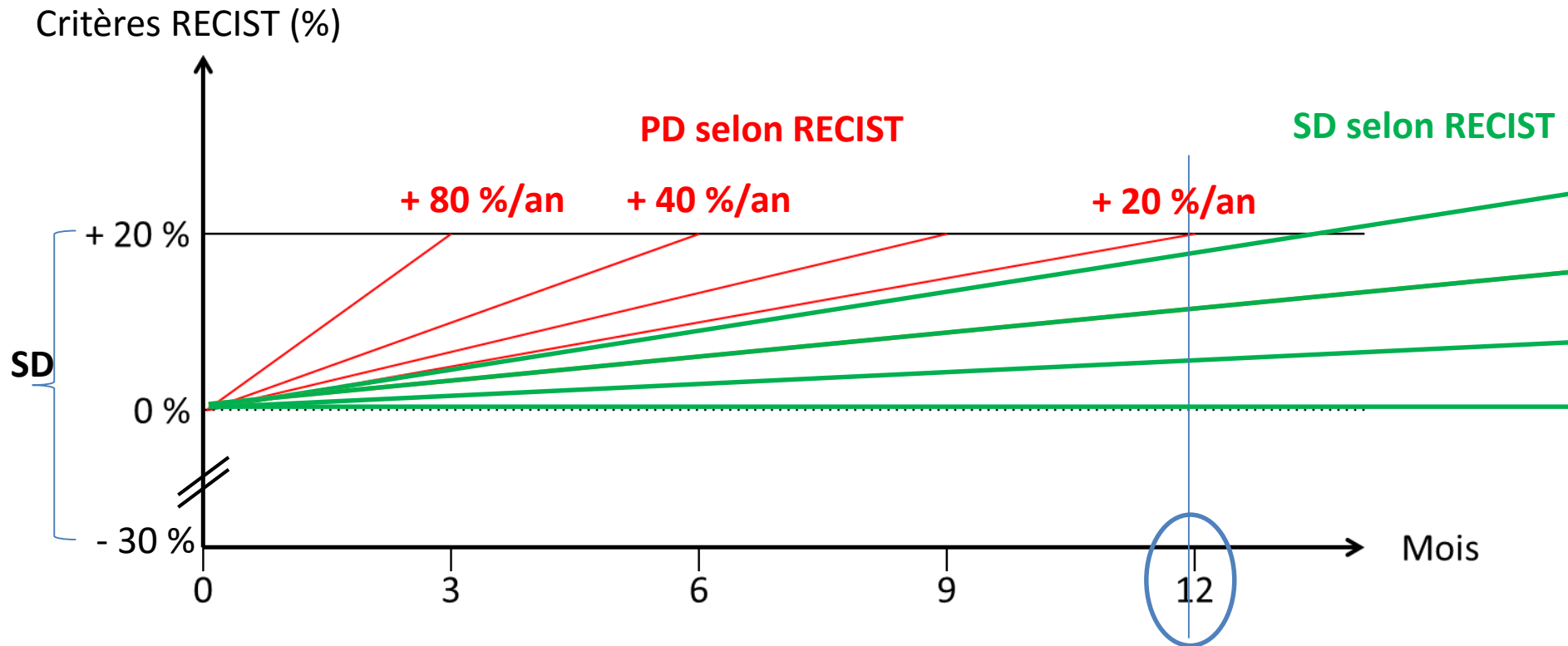


Envahissement hépatique < 10 %, G1, asymptomatique  
Surveillée / 6 mois (stable RECIST, depuis 3 ans)

Mais + 45 % et nouvelles lésions, si on compare IRM  
d'oct. 2010 vs oct. 2015 ! => analogue de la somatostatine

# Qu'est-ce qu'une tumeur lentement évolutive ? Attention aux tumeurs stables selon RECIST !

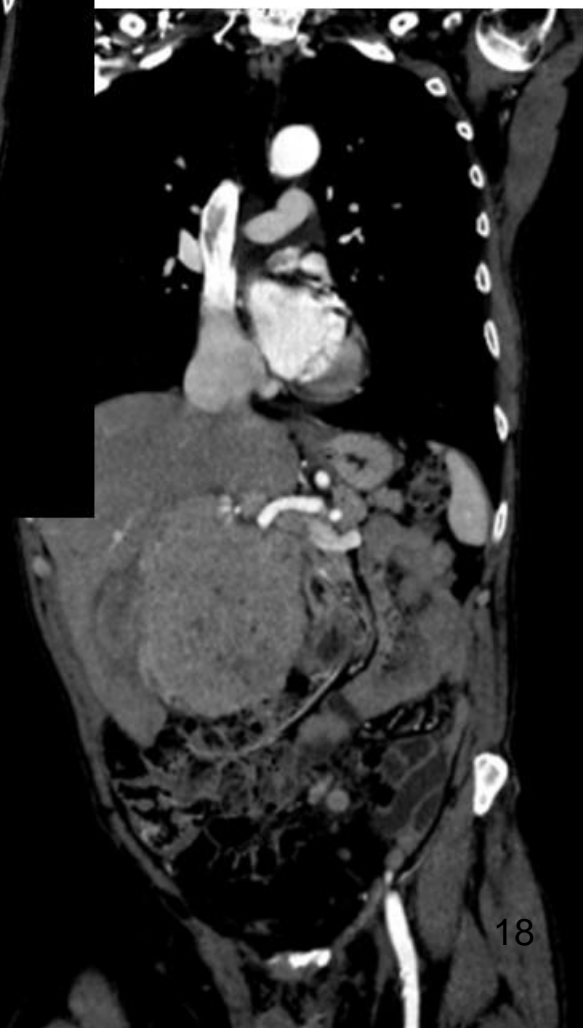
=> Notion de pente évolutive +++

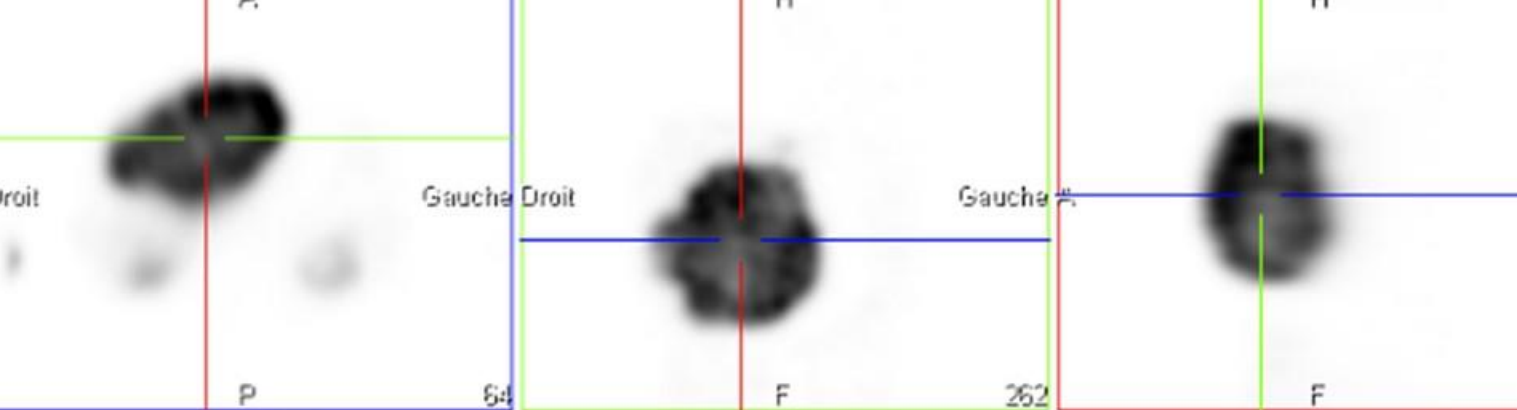


## Cas N°2 : Mr C. 76 ans

- Diagnostic en décembre 2015 d'un sd. carcinoïde (8 flushs/ jours, 8 selles/jours)
- Premier symptôme il y a > 3 ans
- CgA = 4N, 5HIA urinaires = 5N
- Echographie cardiaque : IT grade 1
- Biopsie du foie : G2, Ki-67=3%

TDM TAP en  
décembre  
2015



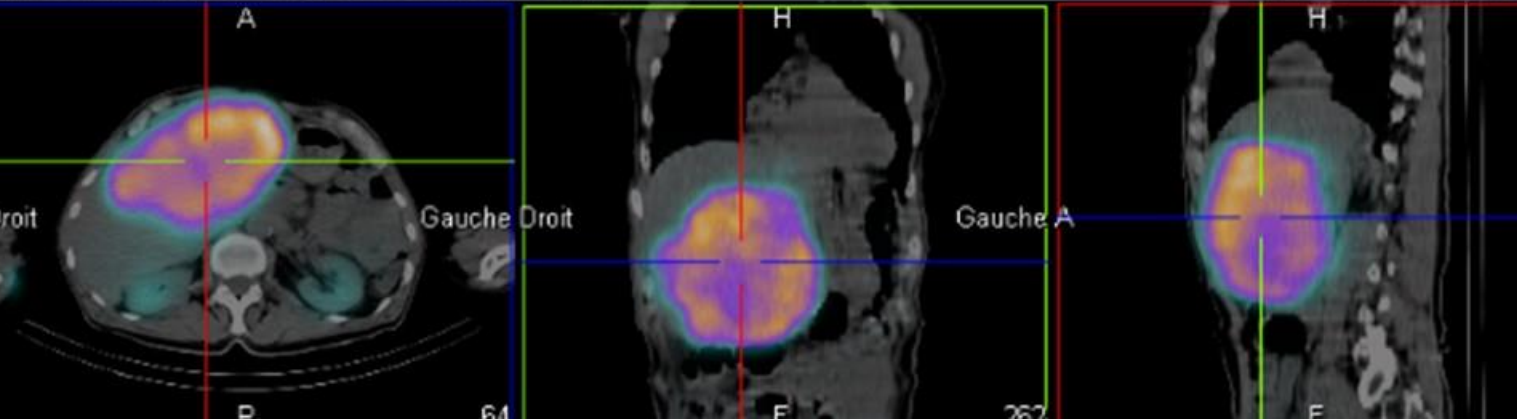


Octréoscan®  
(décembre 2015)

D INDIUM 5.0 B30s, 17/12/2015



unknown study, 17/12/2015 [WB Recon avec diff- AC ], 17/12/2015 3D INDIUM 5.0 B30s, 17/12/2015





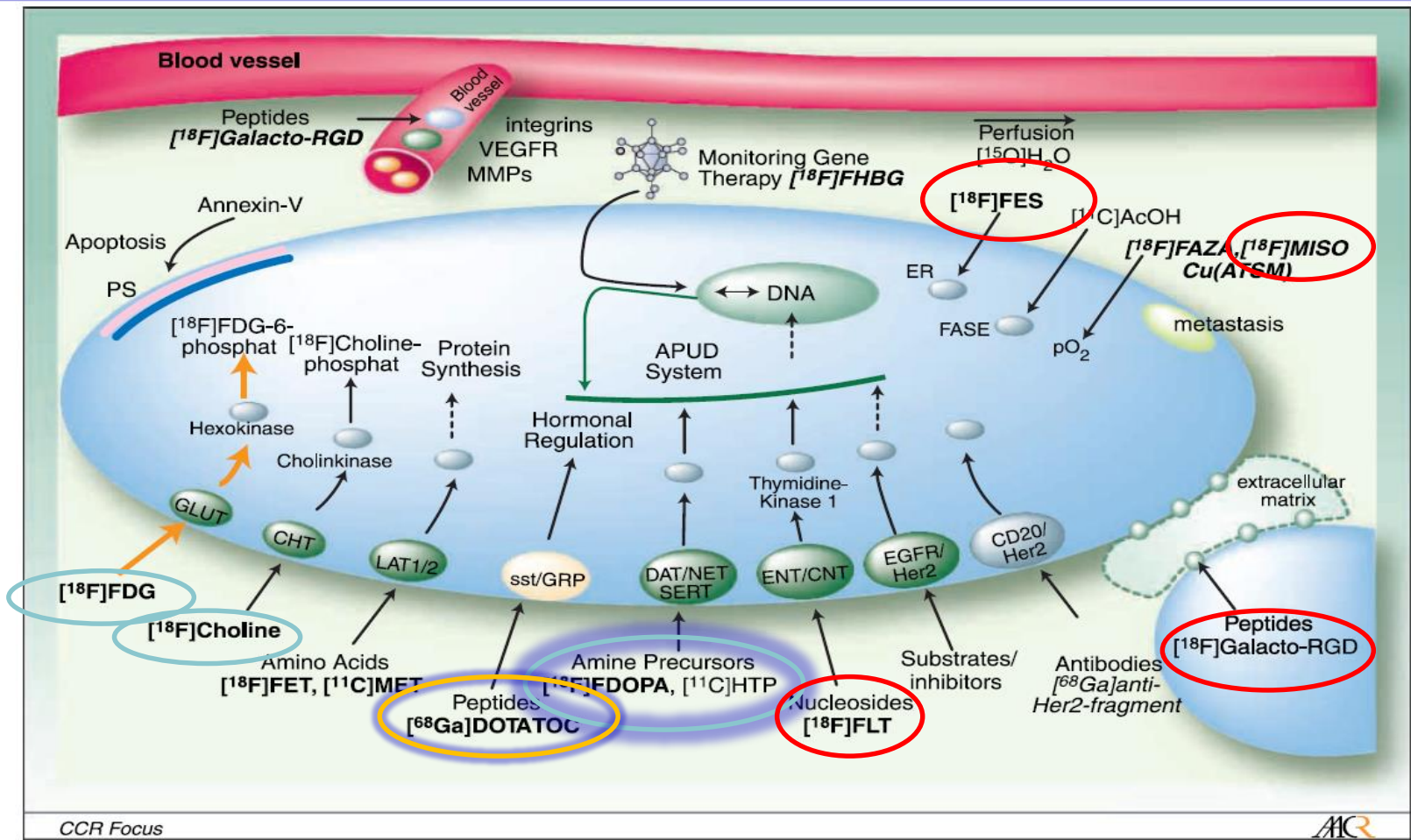


Fig. 2. Selected targets and corresponding nuclear imaging probes already established for nuclear molecular imaging in the clinic (*bold*) or currently under assessment in clinical studies (*italic*).

- AMM en France
- Disponibles pour essais cliniques
- PHRC / ATU nominative

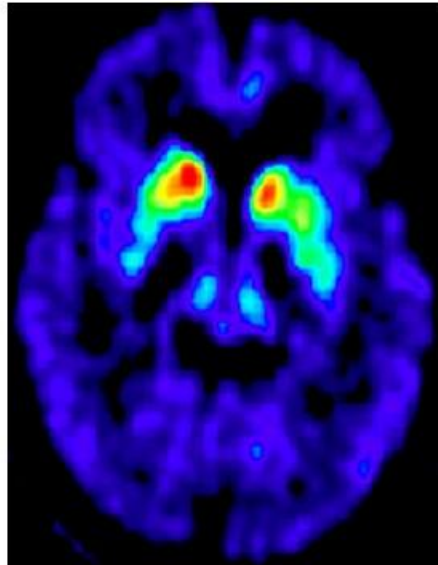
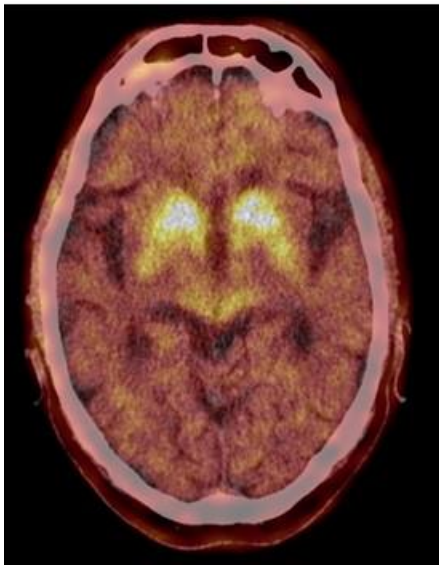
# Indications AMM/ HAS 2010

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

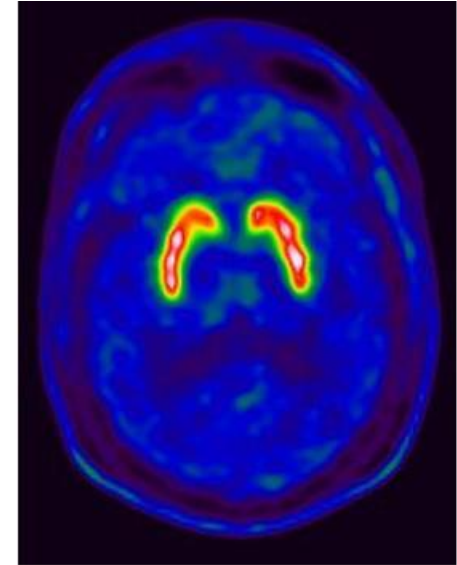
AVIS

16 juin 2010

- 1. Neurologie:
- diagnostic de la maladie de Parkinson (A)
- diagnostic différentiel: tremblement essentiel (B) - sdr parkinsonien

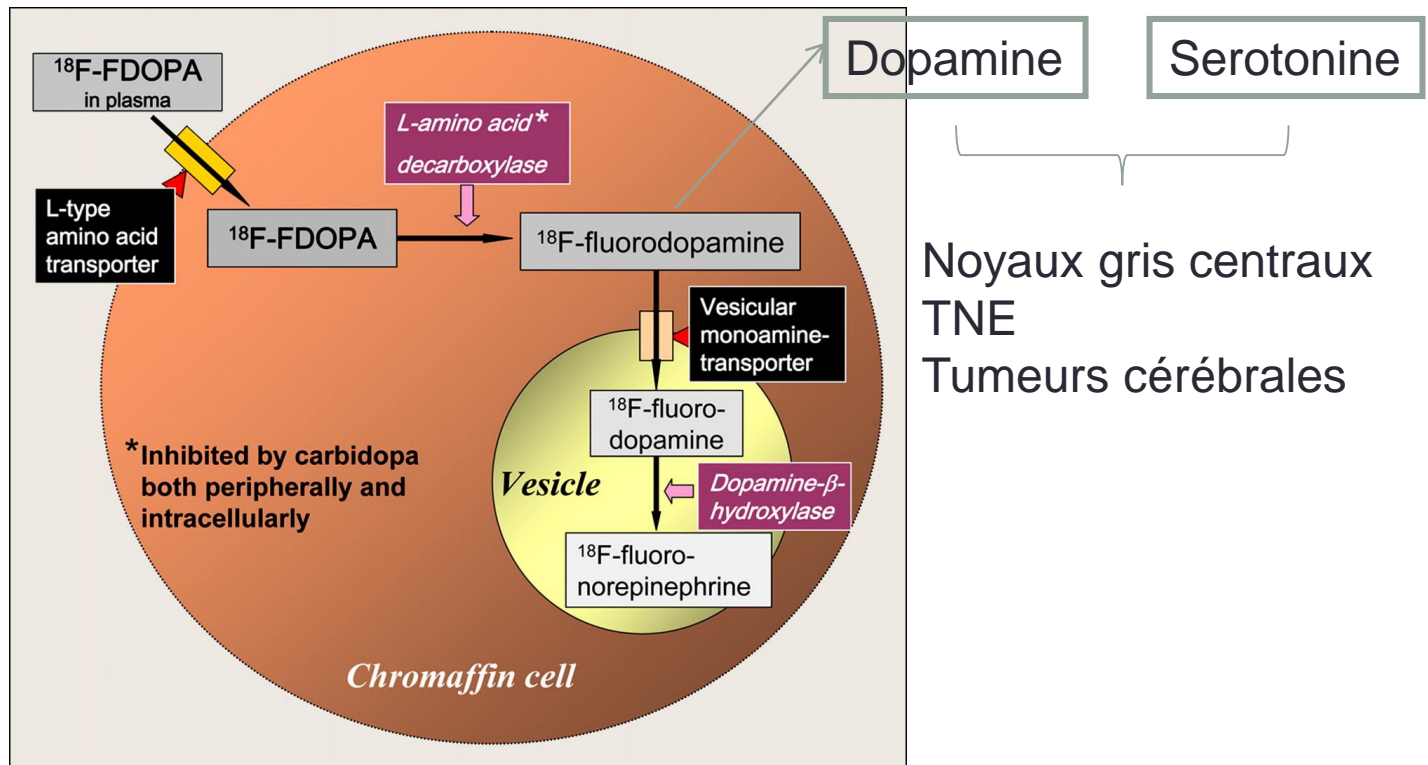
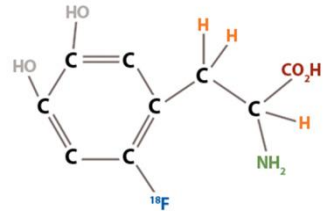


**A**



**B**

# Caractéristiques du radiopharmaceutique



Schematic presentation of uptake mechanism of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in neuroendocrine chromaffin cells. Heikki Minn et al. J Nucl Med 2009;50:1915-1918



# <sup>18</sup>F-FDOPA

## Indications AMM/ HAS 2010

### Oncologie

#### Diagnostic

- Diagnostic et localisation d'un insulinome en cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant **Se 75-100%**
- Diagnostic et localisation de tumeurs glomiques chez les patients porteurs d'une mutation du gène de la sous-unité D de la succinate-déshydrogénase **Se 90%**
- Localisation des phéochromocytomes et paragangliomes négatifs à la scintigraphie à la MIBG-(<sup>123</sup>I) **Se 85-100%**

#### Stadification

- Phéochromocytomes et paragangliomes **Se 85-100%**

#### Détection des récurrences ou de la maladie résiduelle

- Tumeurs cérébrales primitives **Se 90-100%**
- Phéochromocytomes et paragangliomes négatifs à la scintigraphie MIBG-(<sup>123</sup>I) **Se 85-100%**
- Cancer médullaire de la thyroïde avec élévation de la calcitonine sérique **Se 70-95%**
- Tumeurs carcinoïdes bien différenciées du tube digestif
- Autres tumeurs endocrines digestives quand la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est négative. **Se 93-100%**

# TEP-TDM $^{18}\text{F}$ -DOPA

## Recommandations pour TNE digestives

Thésaurus National de Cancérologie Digestive<sup>®</sup>

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (Unicancer), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO).

### Chapitre : 11

#### Tumeurs neuroendocrines digestives

(sous l'égide du Groupe d'étude des Tumeurs  
Endocrines – GTE)

Date de cette version : 10 / 03 / 2016

Date de dernière mise à jour à vérifier sur [www.tncd.org](http://www.tncd.org)

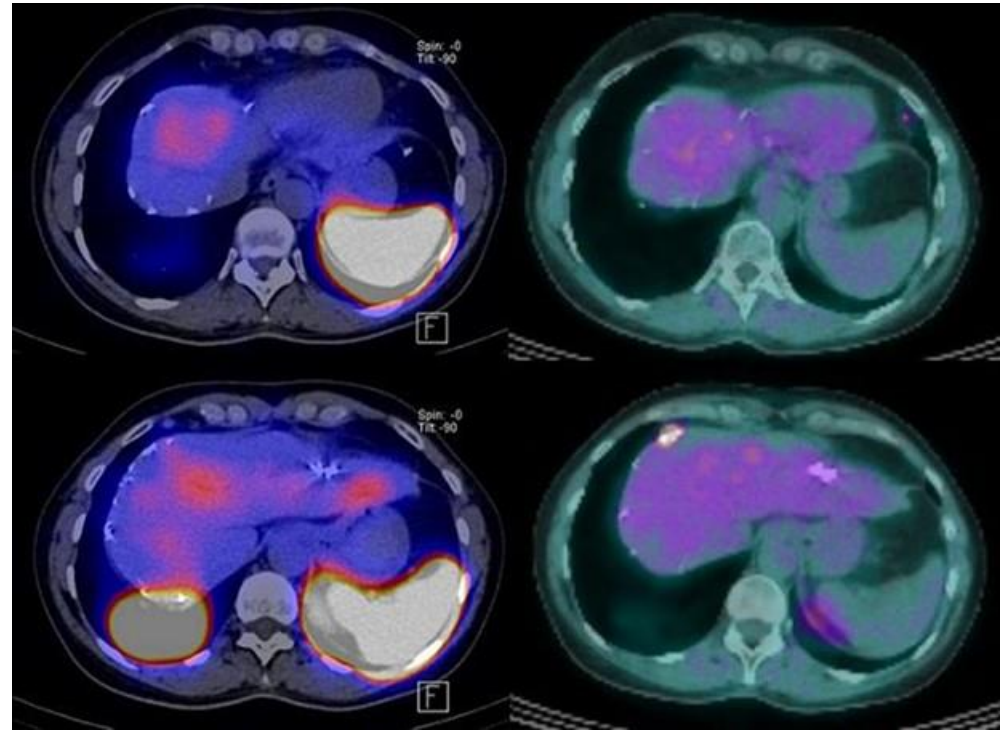
# Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

TNE bien différenciées :

- Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan®). TEP-FDG si Octréoscan® négatif et taille tumorale > 1 cm, ainsi que pour les TNE avec indice de prolifération (Ki 67) élevé (seuil non parfaitement défini : > 10 %)
- TNE du grêle : TEP-F-Dopa si Octréoscan® négatif et/ou si bilan précis nécessaire, notamment en préopératoire ou en cas de suspicion de récurrence, de résection/curage incomplet (notamment en cas de découverte fortuite et de chirurgie en urgence), car plus sensible (disponibilité limitée et coût) et obligatoire dans les rares indications de transplantation hépatique
- TNE iléale : iléocoloscopie à la recherche d'un cancer du côlon (augmentation du risque) et de TNE iléales multifocales, présentes dans 20 à 30 % des cas
- Syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) : gastroscopie avec examen attentif du duodénum (recherche de gastrinomes) et du fundus avec biopsies fundiques (hyperplasie des cellules ECL et TNE fundiques de type 2)
- Imagerie ciblée et adaptée sur les foyers de fixation à l'Octréoscan® et/ou au TEP

# TEP $^{18}\text{F}$ DOPA vs OCTREOSCAN

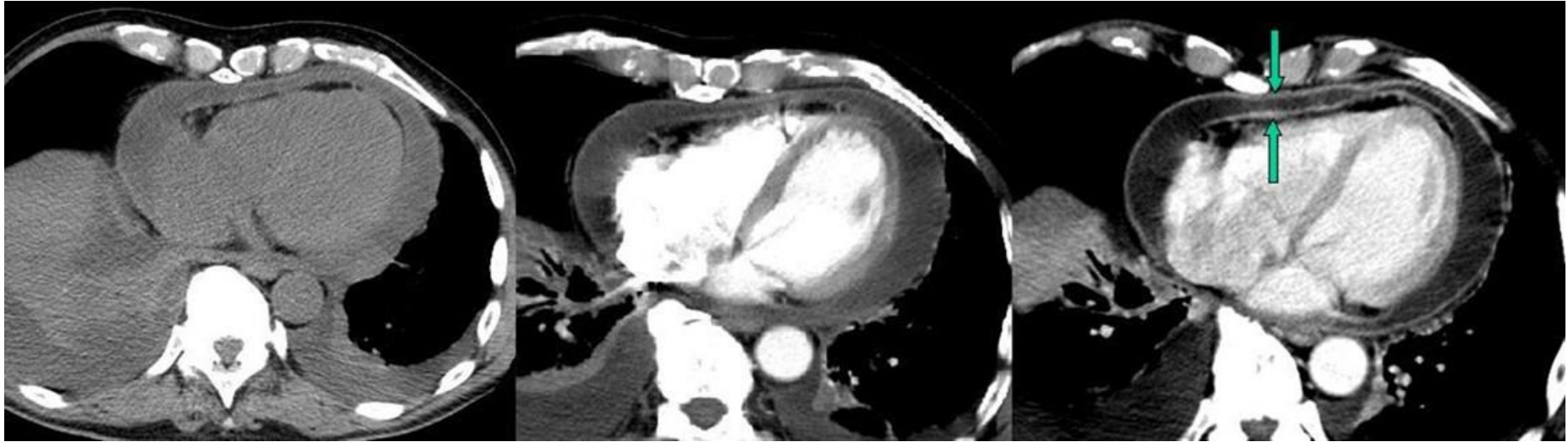
- **Octréoscan sensible** pour les carcinoïdes de l'intestin moyen (environ 90%) et **spécifique**
- **TEP  $^{18}\text{F}$ DOPA**: Intérêt pour les **petites lésions** de taille limite pour la SPECT CT... probable intérêt majeur pour les **lésions osseuses**
- **TEP  $^{18}\text{F}$ DOPA**: **plus rapide**, plus sensible, moins irradiant... moins cher+++
- **TEP  $^{18}\text{F}$ DOPA** > **Octréoscan** : TNE intestin moyen



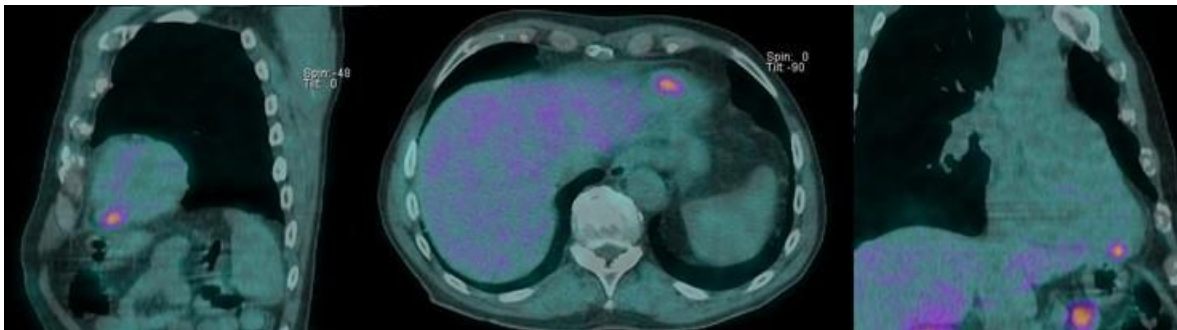
•Octreoscan

•TEP DOPA

- Homme de 72 ans, en cours de bilan pour une probable tumeur carcinoïde du grêle avec masse mésentérique
- Apparition en février d'une douleur basithoracique dans un contexte de surdosage en AVK
- Biologie: polynucléose neutrophile, syndrome inflammatoire avec CRP à 59,6 mg/L



- Epanchement péricardique abondant, circonférentiel
- Prise de contraste intense des feuillets péricardiques





# Facteur pronostic péjoratif: Atteinte cardiaque

Carcinoid Heart Disease Clinical and Echocardiographic Spectrum in 74 Patients –  
Pellikka et al., Circulation 1993

132 Patients avec syndrome carcinoïde explorés en échocardiographie,  
74 avec signes de cardiopathie carcinoïde:  
90% d'atteinte tricuspide (sclérose valvulaire, Insuffisance),  
4% de métastases myocardiques non connues précédemment  
Epanchement péricardique: 14% des patients

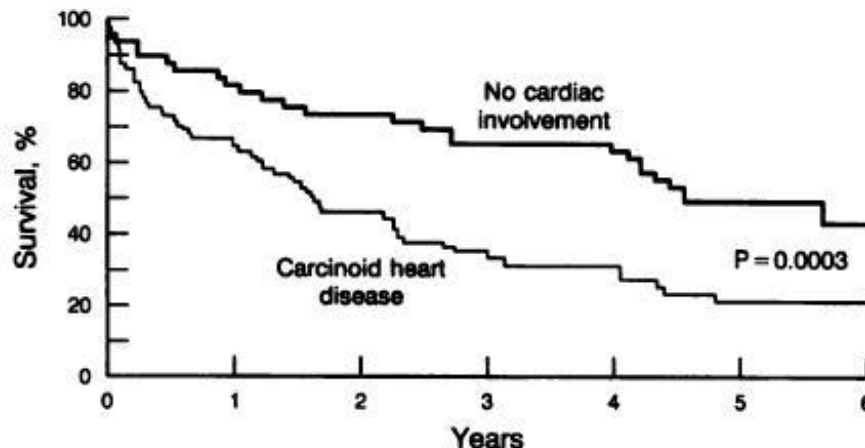


FIGURE 1. Curves compare the survival for 73 patients with echocardiographic evidence of carcinoid heart disease with that for 51 patients without cardiac involvement. Note the markedly improved 3- and 4-year survival of patients free of cardiac involvement.

# TNE iléales bien différenciées (G1-G2) métastatiques

La résection de la tumeur primitive  
et des métastases est-elle possible ?

**Oui**  
A discuter en  
l'absence d'évolution  
rapide si peu  
délabrant

**Non**

- **Évaluation progression tumorale**
- **Traitement symptômes**
- **Résection tumeur primitive à discuter**

**Progressive**

**Analogues somatostatine**

**TAE/chir. cytoréductive**

**PRRT, Everolimus**

**Non progressive, non symptomatique,  
envahissement hépatique < 50 %, sans  
métastases osseuses, Ki 67 < 10%**

**Analogues de la somatostatine  
ou surveillance**

## Cas N°2 : Mr C. 76 ans

- Mise sous analogue de la somatostatine
- Syndrome carcinoïde partiellement contrôlé (3 selles, 3 flushs) sous lanréotide 120 mg/28 jours



## Mr C. : caractérisation de la maladie/ pt

- H 76 ans, PS=1, pas de co-morbidités (rein, hémato..)
- Tumeur fonctionnelle, mal contrôlée par ASS
- Volume tumoral hépatique > 50 %
- Pas de métastases osseuses ou extra-hépatiques
- Grade faible (Ki-67 = 3%)
- Valvulopathie tricuspidiennne + pulmonaire
- Non symptomatique sur son primitif
- Stable à 3 mois selon RECIST (+ 3 %)

# TNCD pour les TNE intestinales avec méta. hépatiques non résécables

- [ Si pas d'évolutivité, Ki67 < 10% et envahissement hépatique < 25-50% : surveillance ou analogues de la somatostatine ]
- Sinon (si un seul critère)

## Référence :

- Analogue de la somatostatine si non utilisé et Ki67 < 5%, ...
- (Chimio)embolisation
- Evérolimus (Radiant 4)
- Radiothérapie Interne Vectorisée (Netter-1)

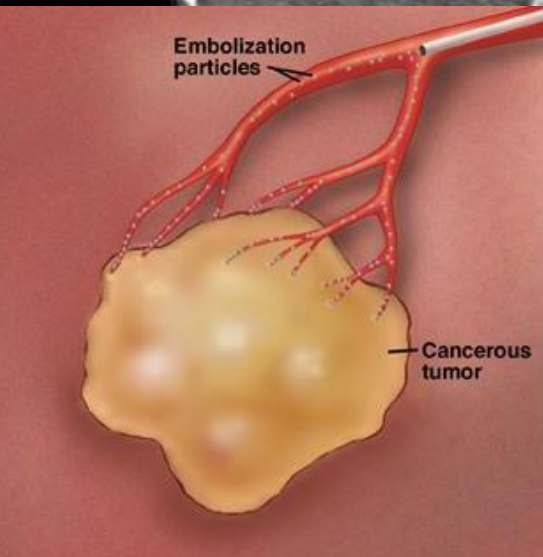
## Options :

- Interféron
- Chimiothérapie cytotoxique (Tem-cap, schéma "BETTER" ...)
- (Transplantation hépatique)

< 350 - 47 (TOUT) >

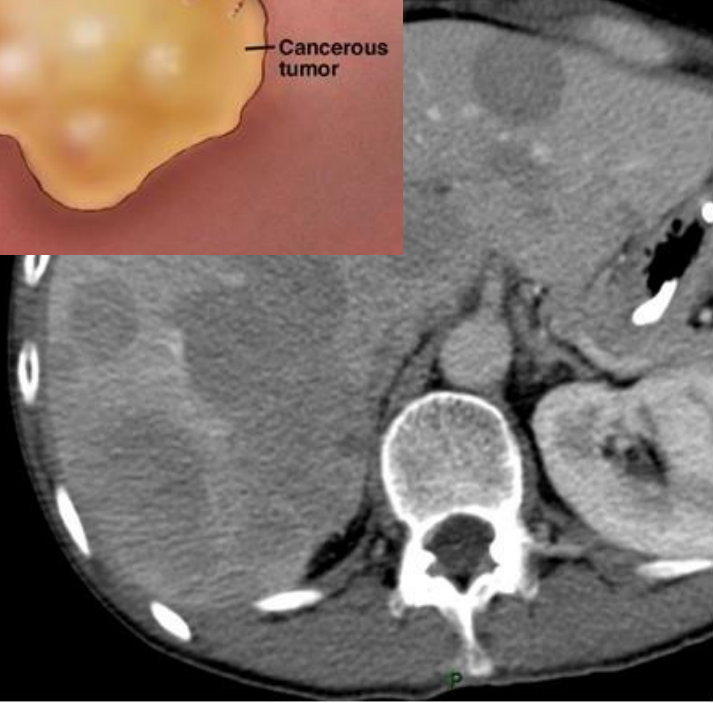


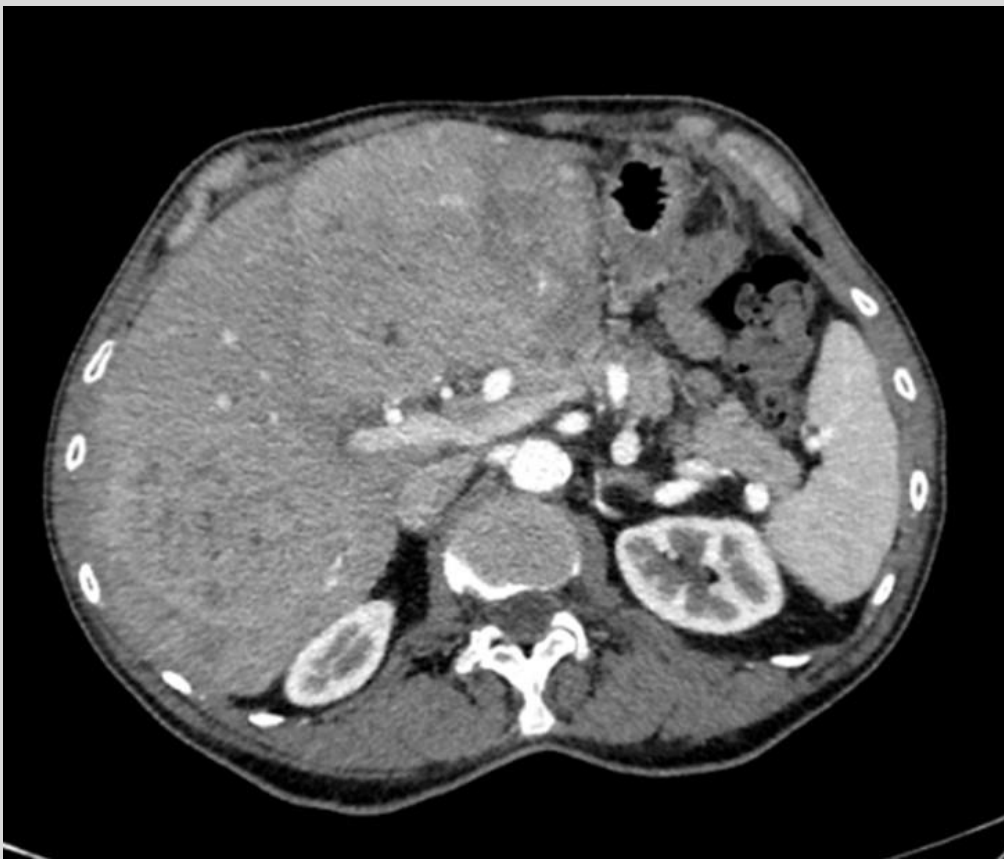
< 350 - 13 (TOUT) >



# Chimio-embolisation hépatique

< 350 - 10 (TOUT) >





## **RCP RENATEN: non proposé en premier car :**

- Risques effets secondaires majeurs (sd post-embolisation, nécrose, IHC...) du fait du V<sup>3</sup> tumoral hépatique > 50 %
- Nécessité de plusieurs séances vu le volume hépatique

# La chirurgie cyto-réductive

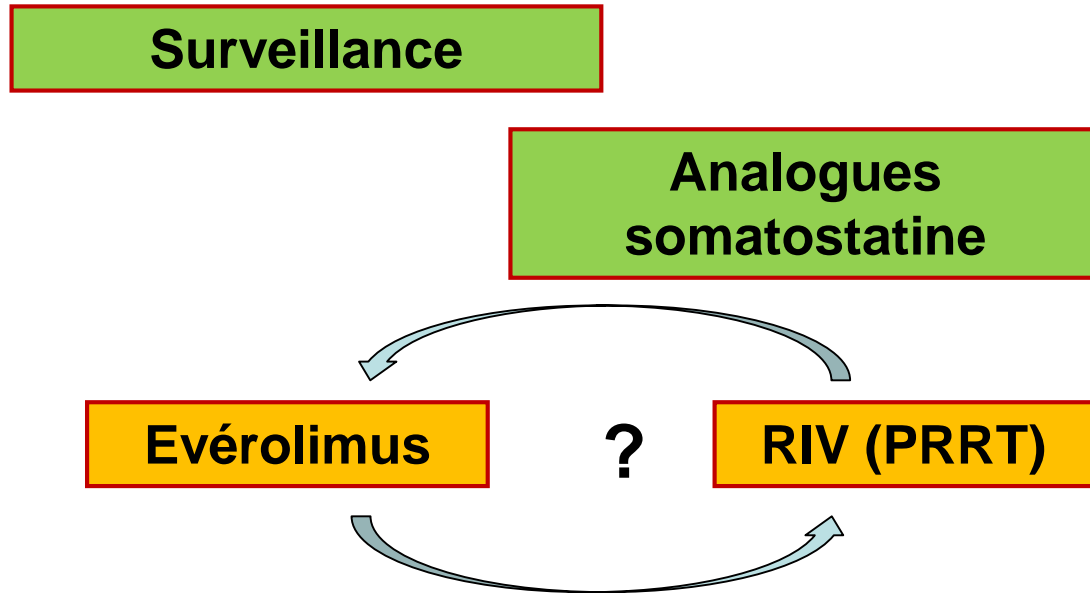
RCP RENATEN :

1. Chirurgie hépatique de cyto-réduction

2. Puis, TAE du foie droit (mais plus à risque d'IHC, sepsis biliaire...), si le sd carcinoïde reste mal contrôlé.

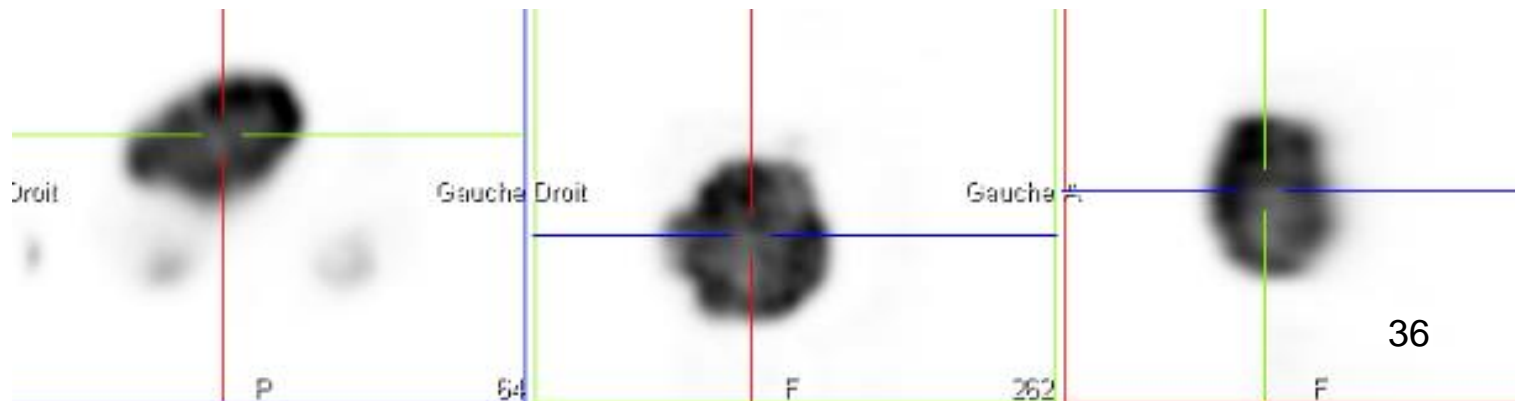


# TNE iléales bien différenciées (G1-G2) métastatiques



RADIANT 4 et NETTER-1

Notre patient



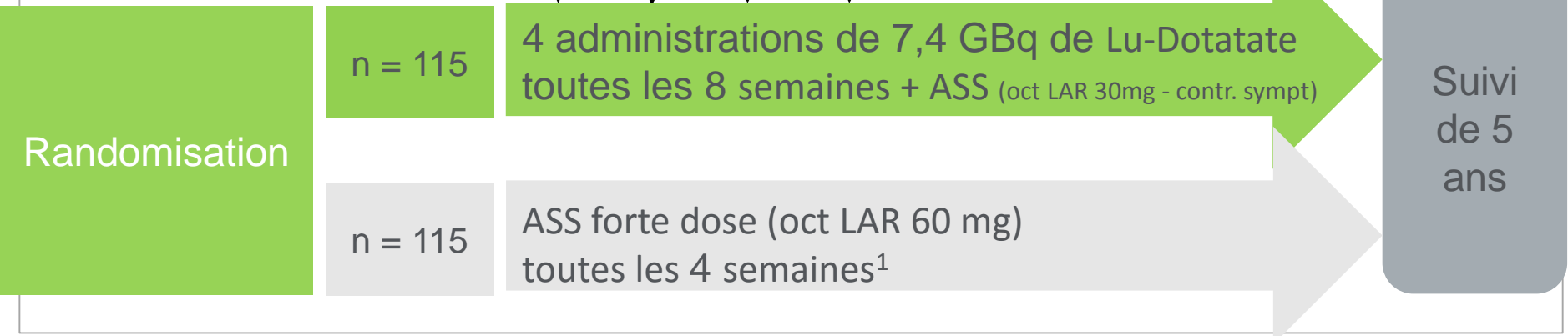
# NETTER -1 Objectifs & Schéma de l'Etude

Objectifs	Evaluer l'efficacité et la tolérance du $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate plus octréotide 30mg vs octréotide 60mg (dose hors AMM) <sup>1</sup> chez des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine bien différenciée de l'intestin moyen, non résecable, exprimant les récepteurs de la somatostatine, progressive sous octréotide LAR 30mg
Schéma	Essai international, multicentrique, randomisé

## Traitements et Critères d'Evaluation

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

Dose 1 Dose 2 Dose 3 Dose 4  
↓ ↓ ↓ ↓



1. Recommandation de la FDA et de l'EMA



# Radiobiologic Principles in Radionuclide Therapy

Amin I. Kassis, PhD; and S. James Adelstein, MD, PhD

Department of Radiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

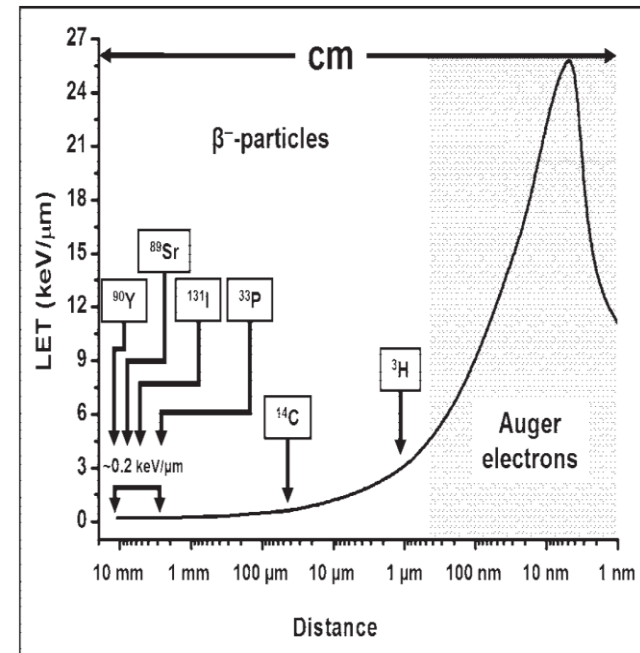
**TABLE 3**  
β-Particle Emitters: Physical Properties

Radionuclide	Half-life	$E_{\beta^-}(\text{min})^*$ (keV)	$R_{\beta^-}(\text{min})^\dagger$ (mm)	$E_{\beta^-}(\text{min})/\text{volume}$	$E_{\beta^-}(\text{max})^\ddagger$ (keV)	$R_{\beta^-}(\text{max})^\ddagger$ (mm)	$E_{\beta^-}(\text{max})/\text{volume}$
<sup>33</sup> P	25.4 d	77	0.09	2.0E5	249	0.63	1,902
<sup>177</sup> Lu	6.7 d	47	0.04	1.4E6	497	1.8	174
<sup>67</sup> Cu	61.9 h	51	0.05	7.8E5	575	2.1	119
<sup>131</sup> I	8.0 d	69	0.08	2.6E5	606	2.3	95
<sup>186</sup> Re	3.8 d	308	0.9	807	1,077	4.8	19
<sup>165</sup> Dy	2.3 h	82	0.1	1.6E5	1,285	5.9	12
<sup>89</sup> Sr	50.5 d	583	2.2	105	1,491	7.0	8.3
<sup>32</sup> P	14.3 d	695	2.8	61	1,710	8.2	5.9
<sup>166</sup> Ho	28.8 h	651	2.5	80	1,854	9.0	4.9
<sup>188</sup> Re	17.0 h	528	1.9	147	2,120	10.4	3.6
<sup>90</sup> Y	64.1 h	935	4.0	28	2,284	11.3	3.0

\*Average minimum energy of least energetic β-particle emitted per disintegration (>1% intensity).

†Range (in micrometers) for electrons with  $E = 0.02 - 100$  keV calculated using Cole's equation (4):  $R = 0.043(E + 0.367)^{1.77} - 0.007$ ; whereas range (in millimeters) for electrons with E-MeV calculated using second order fits (data from [22]):  $R_{(0.1-0.5 \text{ MeV})} = 2.4E + 2.86E^2 - 0.14$ , and  $R_{(0.5-2.5 \text{ MeV})} = 5.3E + 0.0034E^2 - 0.93$ .

‡Maximum energy of β-particles emitted per disintegration.



**FIGURE 2.** Rate of energy loss of electrons as function of traversed distance.



# PRRT Experience: Response Objective

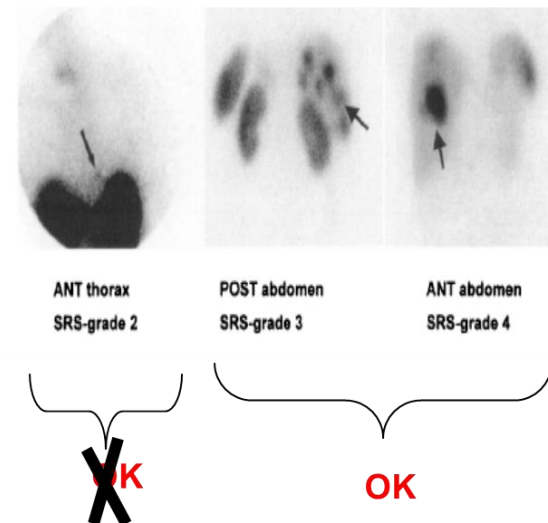
Center (reference)	Ligand	n	Tumor response					CR + PR (%)
			CR	PR	MR	SD	PD	
Rotterdam (6)	[ <sup>111</sup> In-DTPA <sup>0</sup> ]octreotide	26	0	0	5 (19%)	11 (42%)	10 (38%)	0
New Orleans (7)	[ <sup>111</sup> In-DTPA <sup>0</sup> ]octreotide	26	0	2 (8%)	NA	21 (81%)	3 (12%)	8
Milan (13)	[ <sup>90</sup> Y-DOTA <sup>0</sup> ,Tyr <sup>3</sup> ]octreotide	21	0	6 (29%)	NA	11 (52%)	4 (19%)	29
Basel (14, 15, 41)	[ <sup>90</sup> Y-DOTA <sup>0</sup> ,Tyr <sup>3</sup> ]octreotide	74	3 (4%)	15 (20%)	NA	48 (65%)	8 (11%)	24
Basel (15, 41)	[ <sup>90</sup> Y-DOTA <sup>0</sup> ,Tyr <sup>3</sup> ]octreotide	33	2 (6%)	9 (27%)	NA	19 (57%)	3 (9%)	33
Multicenter (1)	[ <sup>90</sup> Y-DOTA <sup>0</sup> ,Tyr <sup>3</sup> ]octreotide	58	0	5 (9%)	7 (12%)	33 (61%)	10 (19%)	9
Multicenter (2)	[ <sup>90</sup> Y-DOTA <sup>0</sup> ,Tyr <sup>3</sup> ]octreotide	90	0	4 (4%)	NA	63 (70%)	11 (12%)	4
Copenhagen (3)	[ <sup>90</sup> Y-DOTA <sup>0</sup> ,Tyr <sup>3</sup> ]octreotide	53	2 (4%)	10 (19%)	NA	34 (64%)	7 (13%)	23
Warsaw (4)	[ <sup>90</sup> Y-DOTA <sup>0</sup> ,Tyr <sup>3</sup> ]octreotate	58	0	13 (23%)	NA	44 (73%)	3 (5%)	23
Rotterdam (5)	[ <sup>177</sup> Lu-DOTA <sup>0</sup> ,Tyr <sup>3</sup> ]octreotate	310	5 (2%)	86 (28%)	51 (16%)	107 (35%)	61 (20%)	29
Gothenburg (42)	[ <sup>177</sup> Lu-DOTA <sup>0</sup> ,Tyr <sup>3</sup> ]octreotate	26	0	6 (38%)	NA	8 (50%)	2 (13%)	38
Lund (43)	[ <sup>177</sup> Lu-DOTA <sup>0</sup> ,Tyr <sup>3</sup> ]octreotate	12	0	2 (17%)	3 (25%)	5 (40%)	2 (17%)	17
Milan (10)	[ <sup>177</sup> Lu-DOTA <sup>0</sup> ,Tyr <sup>3</sup> ]octreotate	42	1 (2%)	12 (29%)	9 (21%)	11 (26%)	9 (21%)	31

van der Zwan et al Eur J Endocrinol 2015 Jan; 172(1):R1-8

# NETTER-1: Principaux critères d'inclusion

- Patients  $\geq 18$  ans
- TNE de l'intestin moyen, métastatique ou localement avancée, non résécable, prouvée histologiquement
- TNE bien différenciée, index Ki67  $\leq 20\%$  (grades 1-2)
- Maladie progressive (critères RECIST 1.1, confirmation par lecture centralisée) sous octréotide LAR (20-30 mg toutes les 3-4 semaines)
- Tumeur exprimant les SSTR
- Score de performance Karnofsky  $\geq 60$
- Tumeurs fonctionnelles ou non

*Kwekkeboom et al. J Clin Oncol 23:2754-2762.*



# A considérer



5. La maladie des patients doit être progressive, selon les critères RECIST version 1.1 (annexe 2) et être prouvée par des scanners TI/IRM réalisés au cours des trois années précédant l'enrôlement : le scanner TI/IRM le plus ancien ne peut pas dater de plus de 3 ans et le plus récent ne peut pas dater de plus de 4 semaines avant la date de randomisation prévue. Il est recommandé que le scanner TI/IRM ait été réalisé lorsque le patient recevait une dose fixe de Sandostatine LAR.

progression depuis 3 ans  
au PLUS

9. Chirurgie ciblée, radiothérapie (irradiation externe), chimiothérapie, embolisation, interférons, inhibiteurs de mTOR ou autre thérapie expérimentale au cours des 12 semaines précédant l'enrôlement dans l'étude.

Traitements antérieurs  
VARIABLES

1. Créatinine sérique  $>150 \mu\text{mol/L}$  ou  $1,7 \text{ mg/dL}$ , ou une clairance de la créatinine mesurée (ou taux de filtration glomérulaire (GFR) par méthode de clairance plasmatique, non basée sur une caméra gamma)  $< 50 \text{ mL/min}$ .

méthode indirecte  
Cockroft NON adaptée

biochemistry: BUN, serum creatinine and creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault formula or measured through two 24-h urine collections, uric acid, albumin, total bilirubin,

# NETTER-1: Principaux critères d'exclusion

- Créatinine sérique  $>150 \mu\text{mol/L}$ , ou clairance de la créatinine  $<50 \text{ mL/min}$
- Hb concentration  $<5.0 \text{ mmol/L}$
- WBC  $<2 \times 10^9/\text{L}$ , Plaquettes  $<75 \times 10^9/\text{L}$
- Traitement avec  $>30 \text{ mg}$  Octreotide LAR toutes les 3-4 semaines dans les 12 semaines avant la randomisation
- Chirurgie, radioembolisation, chimiothérapie ou RF ablation dans les 12 semaines avant la randomisation

# A considérer

- Créatinine sérique  $>150 \mu\text{mol/L}$  ou  $1,7 \text{ mg/dL}$ , ou une clairance de la créatinine mesurée (ou taux de filtration glomérulaire (GFR) par méthode de clairance plasmatique, non basée sur une caméra gamma)  $< 50 \text{ mL/min}$ .



Résultat à multiplier par 1.15 si le patient est Afro-Américain

L'estimation du DFG selon la formule CKD-Epi est la seule recommandée actuellement par la HAS et la seule qui devrait être utilisée. Elle est validée jusqu'à 75 ans. Au delà de 75 ans, chez l'enfant et dans certains états physiologiques (grossesse), pathologiques (obésité, forte réduction de la masse musculaire) aucune formule prédictive de la DFG n'est satisfaisante. Quand une évaluation de la

- Insuffisance cardiaque congestive non contrôlée (NYHA classes II, III, IV).



- Tout patient présentant à la fois des tumeurs positives et négatives à l'OctreoScan®.



Mme MA 1942 TNE grele M+ bien Dif

1 PNA

1 IRA fonctionnelle post op  
40Kg. IMC 15,7kG/m<sup>2</sup>

- Creat =  $90 \mu\text{mol/L}$
- DFG ckd-epi créatinine = **51**  
ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- DFG EDTA  
=  $31 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- DFG ETA CR51  
=  $36 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- DFG inuline  
NB 500ml/h pendant 2h ,73m<sup>2</sup>
- DFG ckd-epi cystatine = **32**  
ml/min/1,73m<sup>2</sup>

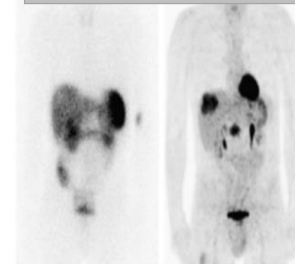


FIGURE 1. A 63-y-old patient who has liver metastases of pancreatic low-grade endocrine tumor. (A) SRS shows no uptake. (B) PET shows intense uptake in pancreatic tumor (SUV, 14.6; tumor-to-nontumor ratio, 6.3) and in liver metastases (SUV, 9.9; tumor-to-nontumor ratio, 4.3). Ki67 immunostaining was less than 2%; p53 immunostaining was 18%. Disease progressed at 3 mo.

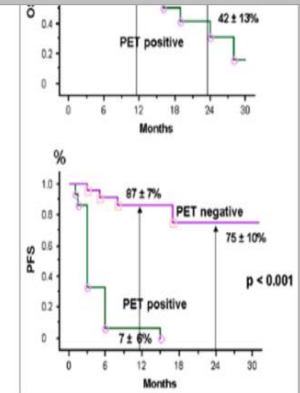


FIGURE 3. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) are significantly ( $P < 0.001$ ) better in PET-negative patients than in PET-positive patients;  $n = 38$ .

# Radiothérapie Métabolique au $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate pour les TNE de l'intestin moyen: NETTER-1

N = 229 (ITT)

Nombre d'événements: 90

- $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate: 23
- Oct 60 mg LAR: 67

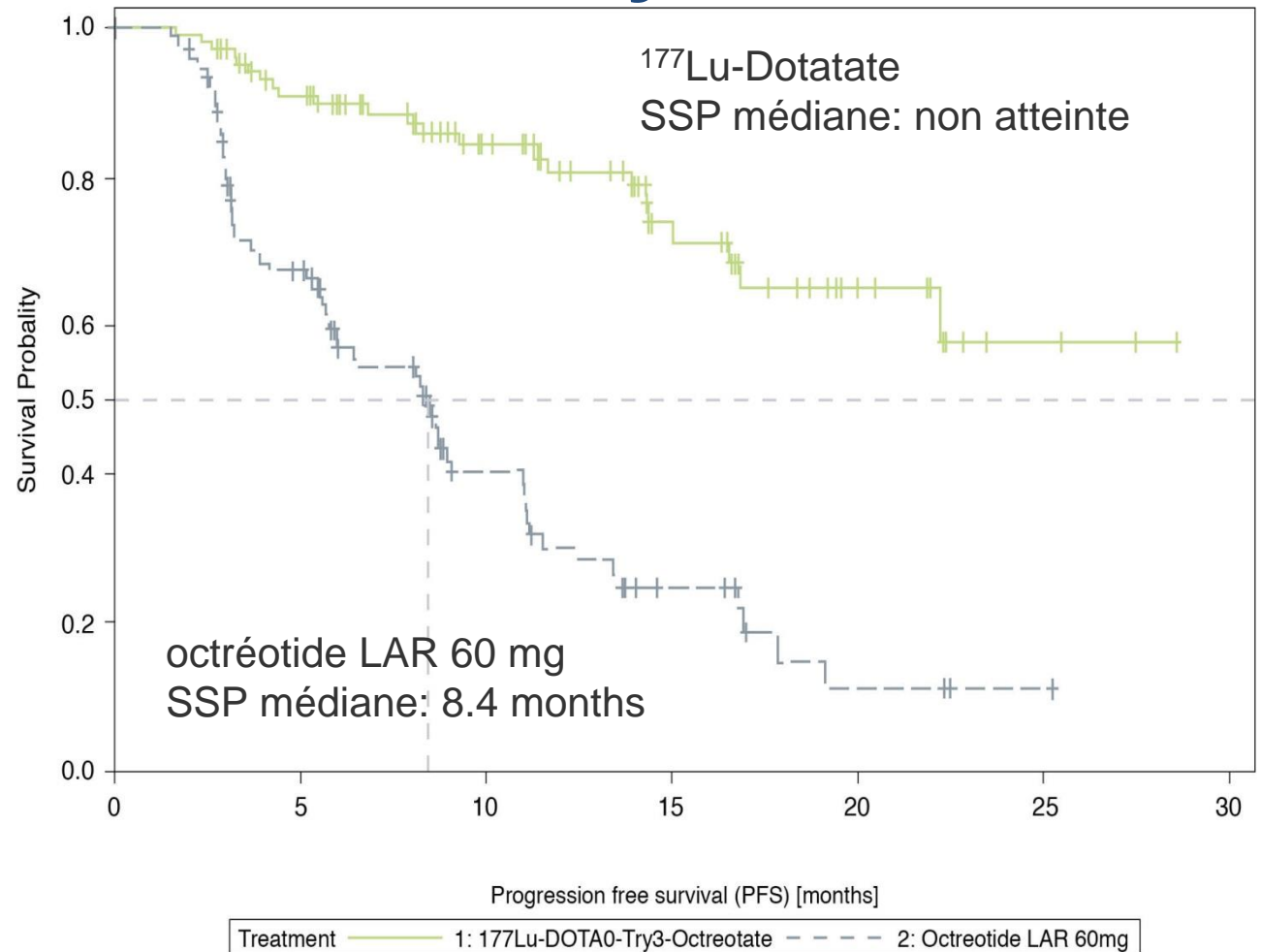
Hazard ratio : **0.21**  
[0.129 – 0.338] **p < 0.0001**



**Réduction de 79%** du  
risque de progression ou  
de décès



SSP estimée dans le bras  
 $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate  
**≈ 40 mois**



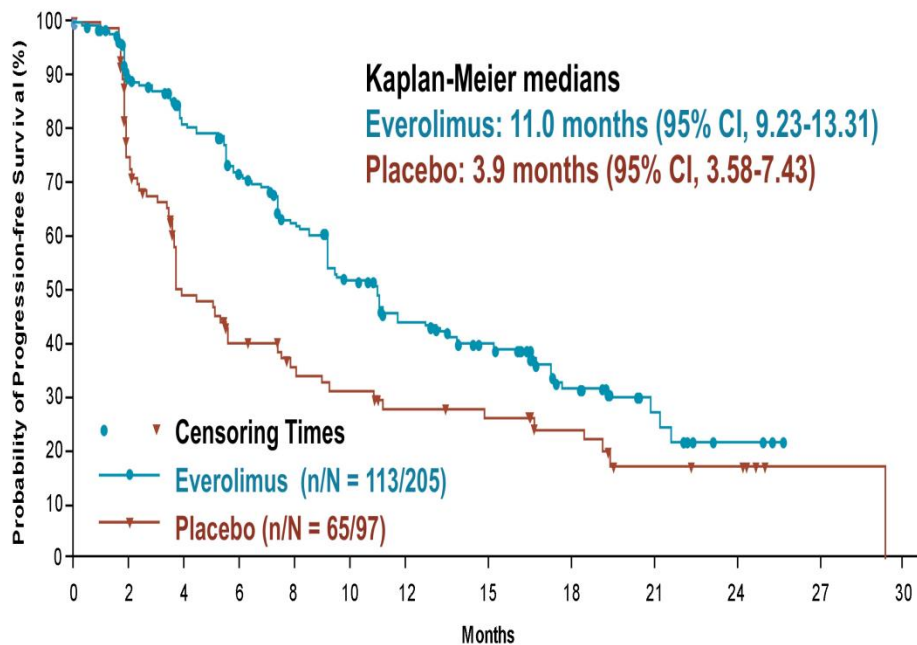
Toutes progressions confirmées centralement et revues de manière indépendante pour l'éligibilité

# Évérolimus vs placebo (RADIANT-4) en cas de TNE non fonctionnelle

*Survie sans progression : Revue centralisée*

**52% reduction in the relative risk of progression or death with everolimus vs placebo**

**HR = 0.48 (95% CI, 0.35-0.67); P < 0.00001**

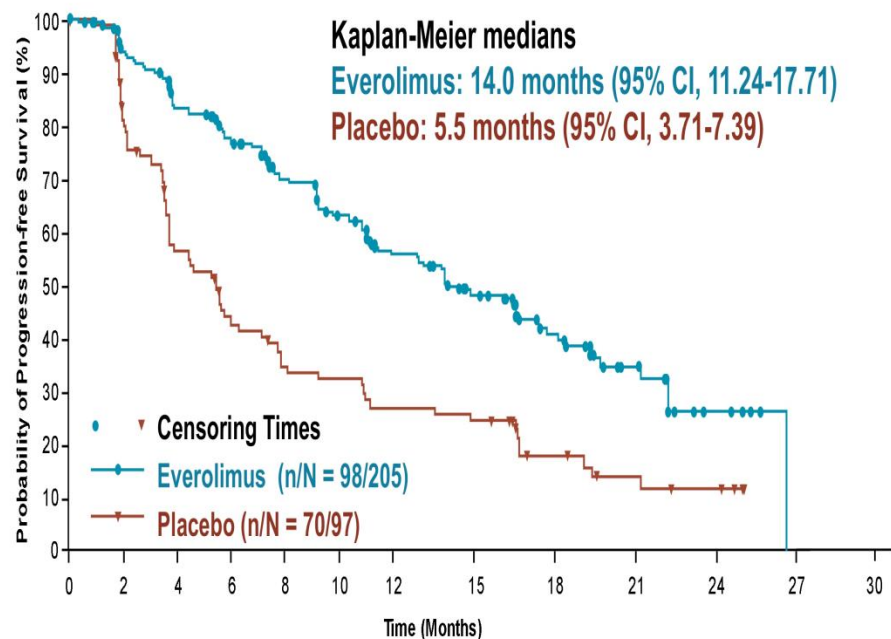


	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

*SSP : Revue par les investigateurs*

**Everolimus vs Placebo**

**HR = 0.39 (95% CI, 0.28-0.54); P < 0.00001**



	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	171	148	132	108	93	75	59	33	15	5	0	0
Placebo	97	70	47	35	27	25	21	19	10	6	4	0	0



# TNE de l'intestin grêle métastatiques

Les plus et les moins de chaque traitement

	Évérolimus	RIV (PRRT)
Phase III	Maladie plus agressive ? (bras contrôle)	<b>Scinti. Recept.</b> <b>Somato +++ sur toutes les cibles</b>
Efficacité (HR sur la SSP)	+	+++
Déroulement, observance	<b>PO/jour, continu</b>	<b>Injection / 8 sem, x 3-4 fois</b>
Toxicité aiguë	<b>G1-2 nombreux</b>	<b>Faible sauf vomissements lors aa</b>
Toxicité à long terme	<b>Nulle ou faible</b>	?- <b>Rénale</b> - <b>Hématologique</b>

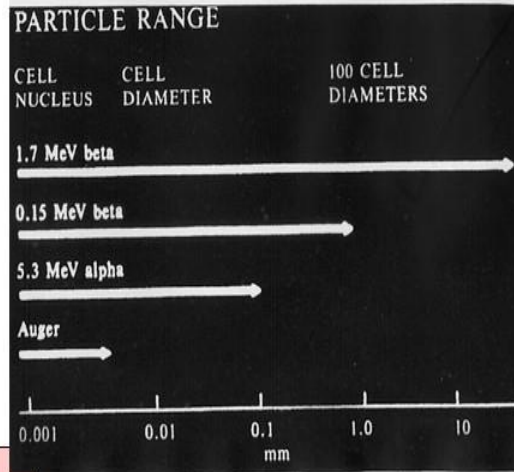


# NETTER-1: Effets Indésirables de Grade 3-4

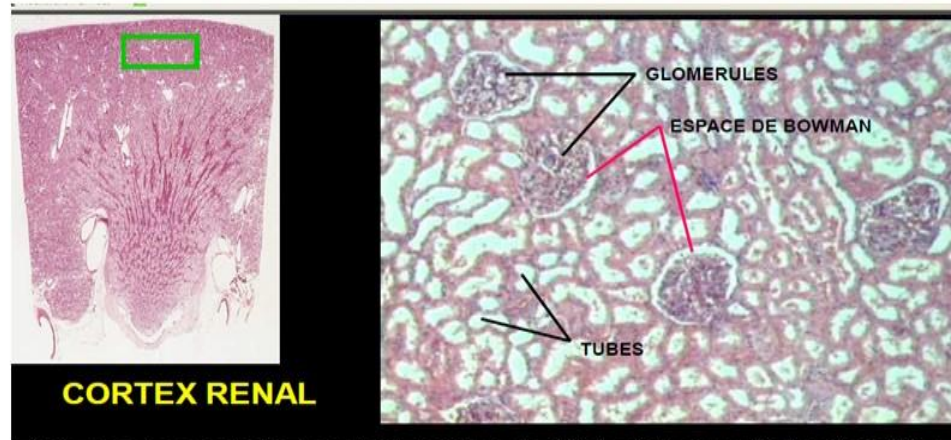
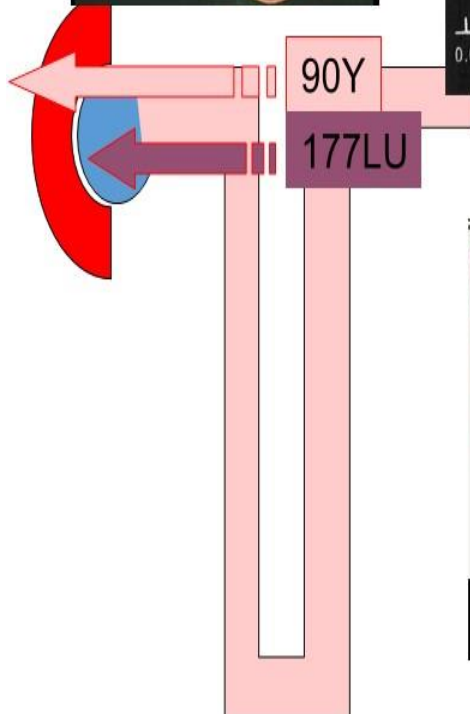
		Lu-Dotatate (N=111)		Octréotide (N=110)	
		Tous grades	Grade 3-4	Tous grades	Grade 3-4
Classe de Système d'organe	Terme préféré	%	%	%	%
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausée	59%	4%	12%	2%
	Vomissements	47%	7%	10%	0%
	Diarrhée	29%	3%	19%	2%
	Douleur abdominale	26%	3%	26%	5%
	Distension abdominale	13%	0%	14%	0%
<b>M. générales, anomalies au site d'administration</b>	Fatigue / asthénie	40%	2%	25%	2%
	Oedèmes périphériques	14%	0%	7%	0%
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Thrombopénie	25%	2%	1%	0%
	Lymphopénie	18%	9%	2%	0%
	Anémie	14%	0%	5%	0%
	Leucopénie	10%	1%	1%	0%
	Neutropénie	5%	1%	1%	0%



RADIONUCLÉIDES	DEMI-VIE	ENERGIE MAX	PARCOURS MAX
YTTRIUM 90	2,7 J	2 270 KEV	11 mm
LUTÉTIUM 177	6,7 J	497 KEV	2 mm



Isotope	Approximate range of b-particle (cell diameters)
<sup>177</sup> -Lu	20
<sup>90</sup> -Y	150
<sup>111</sup> -In	<5* <sub>m</sub>



**Metabolic effects of amino acid solutions infused for renal protection during therapy with radiolabelled somatostatin analogues**

Raffaella Barone<sup>1</sup>, Stanislas Pauwels<sup>1</sup>, Joëlle De Camps<sup>1</sup>, Eric P. Krenning<sup>2</sup>, Larry K. Kvols<sup>3</sup>, M. Charles Smith<sup>4</sup>, Hakim Bouterfa<sup>4</sup>, Olivier Devuyst<sup>5</sup> and François Jamar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center of Nuclear Medicine and <sup>5</sup>Nephrology Unit, University of Louvain Medical School, Brussels, Belgium, <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands, <sup>3</sup>Lee Moffitt Cancer Center, University of South Florida, Tampa, FL and <sup>4</sup>Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA

**Table 1.** Schedules for amino acid infusions

	Infusion periods (h)	Infusion rate (gr/h)	Volume (ml)	Total AAs (g)	Total L-lys + L-arg (g)
Mixed AAs 4h	0–0.5	40	1800	120	26.4
	0.5–1.5	40			
	1.5–4	24			
L-Lysine 4h	0–0.5	16.7	1800	50	50
	0.5–1.5	16.7			
	1.5–4	9.98			
Mixed AAs 10h	0–0.5	40	3600	240	52.8
	0.5–1.5	40			
	1.5–4	24			
	4–10	20			
Lys-Arg 4h	0–0.5	16.7	1800	50	50
	0.5–1.5	16.7			
	1.5–4	9.98			

Concentration of amino acids in the mixed AA solution (g/l in the final solution) were: tryptophan, 0.58; isoleucine, 8.66; threonine, 3.66; phenylalanine, 0.73; valine, 8.4; leucine, 10.90; methionine, 0.92; lysine, 5.73; histidine, 2.33; arginine, 8.93; serine, 1.86; cysteine, 0.43; alanine, 3.86; and proline, 4.78. See ‘Study design’ for definition of groups.

**Table 2.** Gastrointestinal toxicity according to the WHO

	4h mixed AAs n=24	10h mixed AAs n=6	4h L-lysine n=6	4h Lys-Arg n=6
<b>Nausea</b>				
Grade 0	17	4	6	5
Grade 1	1	0	0	0
Grade 2	4	2	0	1
Grade 3	2	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0
<b>Vomiting</b>				
Grade 0	19	4	5	5
Grade 1	2	0	0	0
Grade 2	3	2	1	0
Grade 3	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0

Toxicity criteria for nausea: grade 0=none; grade 1=able to eat reasonable intake; grade 2=intake significantly decreased but can eat; grade 3=no significant intake; grade 4=no intake.

Toxicity criteria for vomiting: grade 0=none, grade 1=once in 24h; grade 2=2-5 in 24h; grade 3=6-10 in 24h; grade 4=more than 10 in 24h, or requiring intravenous support.

**Table 3.** Biochemical results (mean ±SD) at baseline, 2.5h and 24h post-infusion in controls and after various regimens of AA infusion

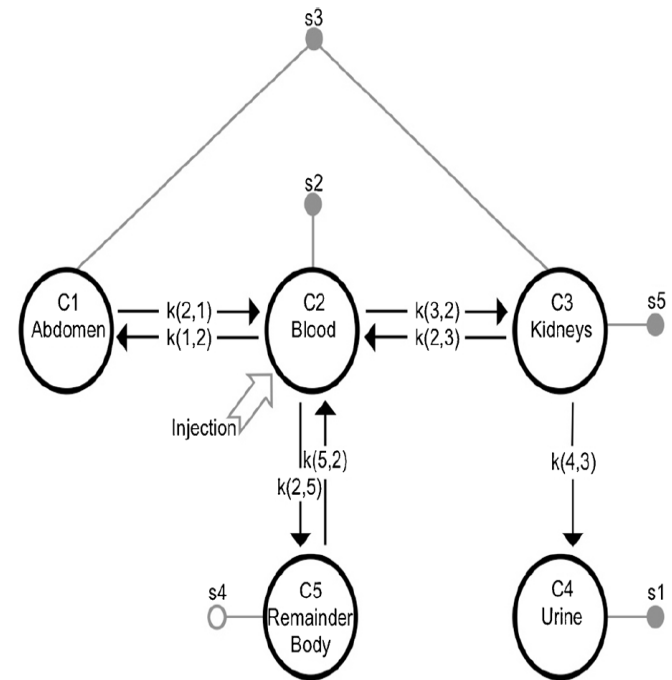
	Phosphate (mg/dl)	Urea (mg/dl)	Creatinin (mg/dl)	K <sup>+</sup> (mmol/l)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l)	Na <sup>+</sup> (mmol/l)	Uric acid (mg/dl)	Total calcium (mg/dl)	Cl <sup>-</sup> (mmol/l)
<b>Controls (n=6)</b>									
Baseline	3.1±0.4	37.2±8.9	1.2±0.3	3.8±0.2	23.9±4.0	140.5±3.7	7.5±2.2	8.9±1.2	104.7±7.1
2.5h	3.2±0.5	39.5±12.5	1.1±0.3	4.2±0.9	22.3±2.3	140.2±2.2	7.3±1.9	8.5±0.7	104.8±4.8
24h	3.5±0.7	39.5±12.4	1.1±0.3	3.9±0.3	24.8±2.5	140.0±2.9	7.7±1.6	9.0±0.7	102.3±5.4
<b>4h mixed AAs (n=24)</b>									
Baseline	3.8±1.0	33.6±8.1	1.0±0.2	4.2±0.4	28.0±3.3	139.7±2.9	5.7±2.1	9.6±0.7	103.9±3.6
2.5h	2.8±1.0*	45.8±9.5	0.9±0.3*	4.4±0.6	26.4±3.7	135.0±4.7*	4.8±1.9*	8.9±0.5*	99.3±4.3*
24h	3.6±0.9	45.4±10.0*	1.0±0.2*	4.0±0.4	26.3±2.7*	137.6±3.3*	5.1±1.8*	9.3±0.5*	101.3±4.5*
<b>4h L-lysine (n=6)</b>									
Baseline	3.6±0.5	33.2±3.8	1.0±0.2	4.1±0.4	27.3±2.5	136±4.4	5.2±1.7	9.7±0.8	99.8±7.1
2.5h	2.8±0.6*	32.7±2.3	0.9±0.2*	5.1±0.3*	23.8±2.7*	131.2±4.5*	4.4±1.7	9.1±0.7*	104.8±4.5*
24h	3.6±0.3	34.5±5.6	1.0±0.1	4.1±0.2	21.5±2.2*	134.2±3.3	5.2±2.2	9.7±0.7	101±4.4
<b>10h mixed AAs (n=6)</b>									
Baseline	3.2±0.6	32.0±4.4	1.0±0.1	4.2±0.4	28.7±2.3	141.6±2.2	4.6±1.9	9.8±0.4	104.8±2.6
2.5h	2.5±0.3*	43.7±5.0*	1.0±0.1*	4.6±0.3	26.6±1.3	136.6±1.8*	4.1±1.8*	9.1±0.4*	101.8±1.8
24h	3.4±0.3	56.3±17.1*	1.0±0.1	4.0±0.5	27.7±3.1	139.8±1.1	4.2±1.9	9.3±0.5	102.5±2.7
<b>4h Lys-Arg (n=6)</b>									
Baseline	3.3±0.7	33.7±6.1	0.9±0.3	3.8±0.3	26.7±2.7	138.3±2.4	4.7±0.8	9.5±0.8	104.8±2.8
2.5h	2.3±0.7*	39.8±6.7*	0.8±0.2*	5.1±0.7*	24.8±1.5	135.5±2.7	4.0±0.7	9.0±0.8	109.0±4.0*
24h	3.5±0.6	38.5±8.3	0.9±0.2	4.2±0.3	26.5±2.3	135.7±2.2*	4.4±0.4	9.7±0.6	103.8±3.5

\**P*<0.05 vs baseline (paired Student's *t*-test).

Values are reported in conventional units (conversion factors for SI units are: 0.323 for phosphate, 0.357 for urea, 88.4 for creatinine, 0.059 for uric acid and 0.249 for total calcium).

## Subacute haematotoxicity after PRRT with $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course

Hendrik Bergsma<sup>1</sup> · Mark W. Konijnenberg<sup>1</sup> · Boen L. R. Kam<sup>1</sup> · Jaap J. M. Teunissen<sup>1</sup> · Peter P. Kooij<sup>1</sup> · Wouter W. de Herder<sup>2</sup> · Gaston J. H. Franssen<sup>3</sup> · Casper H. J. van Eijck<sup>3</sup> · Eric P. Krenning<sup>1</sup> · Dik J. Kwekkeboom<sup>1</sup>



**Fig. 1** Generalized compartment model for the biodistribution of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in humans. Compartments (C1 to C5) represent different organs. Flow in both directions between compartments is represented by kinetic transfer components,  $k(i,j)$ . The *shaded grey circles* represent input (radioactivity) data and the *open grey circle* represents modelled output. Injection is a simulated bolus of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in the blood compartment



# Toxicité hématologique Grade 3/4 :

**34 pts/ 320**  
(29.6 GBq <sup>177</sup>Lu DOTATATE)

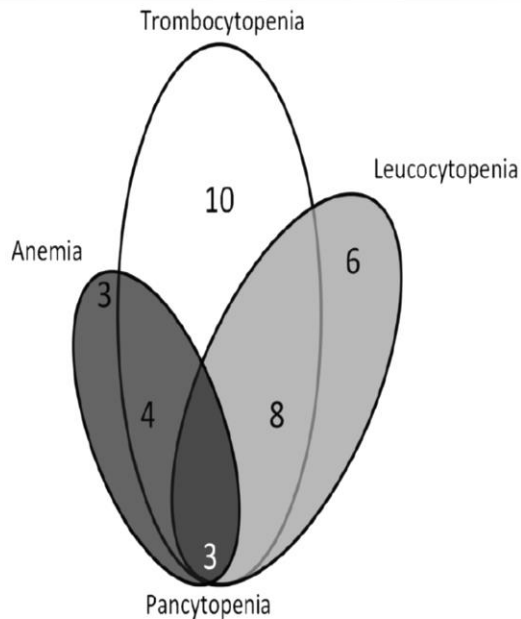
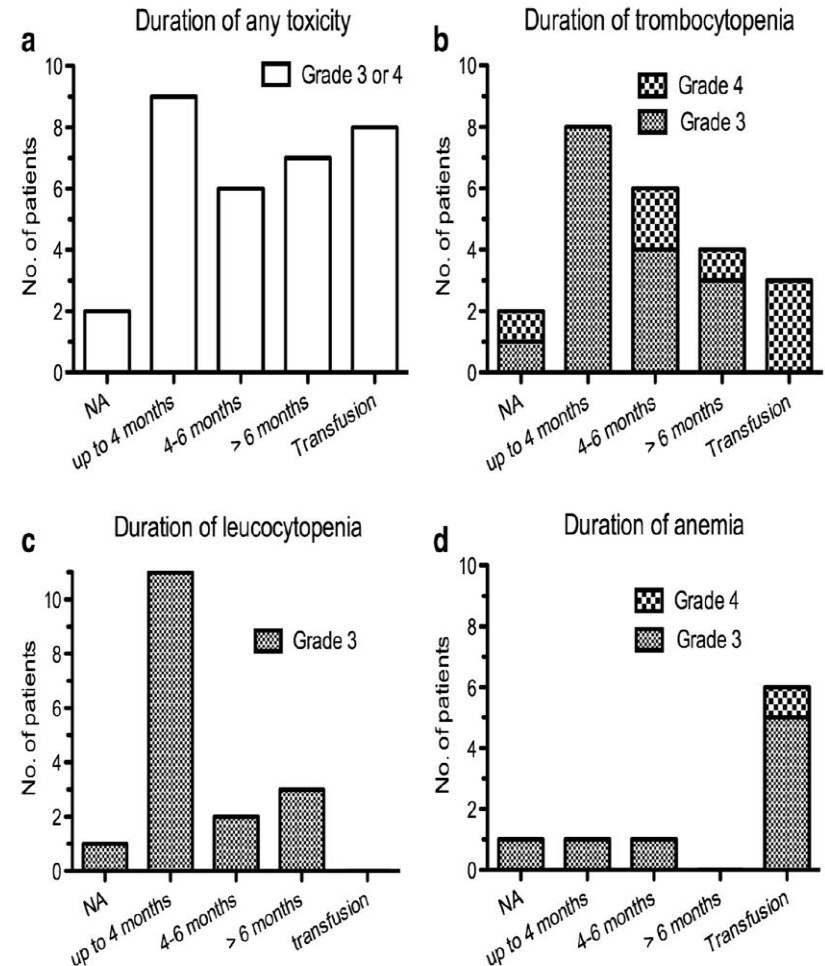


Fig. 2 Venn diagram of haematological toxicity (grade 3/4) in 34 out of 320 patients treated with a median cumulative dose of 29.6 GBq <sup>177</sup>Lu-DOTATATE

Fig. 3 Duration of subacute haematological toxicity (grade 3/4) in 32 of 320 patients treated with a median cumulative dose of 29.6 GBq <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: **a** any toxicity in 32 patients, **b** thrombocytopenia in 23 patients, **c** leucocytopenia in 17 patients, and **d** anaemia in 9 patients (NA results not available during follow-up, *Transfusion* patients who received blood cell transfusion after grade 3/4 haematological toxicity. Two patients were excluded (see text))



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

Lisa Bodei · Mark Kidd · Giovanni Paganelli · Chiara M. Grana · Ignat Drozdov · Marta Cremonesi · Christopher Lepensky · Dik J. Kwkkeboom · Richard P. Baum · Eric P. Krenning · Irvin M. Modlin

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2015) 42:5–19

7

**Table 1** PRRT treatment protocols in 807 patients

Protocol	No. of patients	Cumulative activity (GBq)		No. of cycles		
		Median	Range	Median	Range	
PRRT protocol ( <i>n</i> =793)	<sup>177</sup> Lu-octreotate	278	22.9	1.7–31.8	5	1–10
	<sup>90</sup> Y-octreotide+ <sup>177</sup> Lu-octreotate	157	6.4+12.7	0.4–31.7, 1.9–36.2	5	1–19
	<sup>90</sup> Y-octreotide	358	10.1	1.1–26.4	4	1–11
PRRT protocol+Other Agents ( <i>n</i> =14)	<sup>177</sup> Lu-octreotate+capecitabine 1,500 g/day	12		16.5–30.7	6	3–9
	<sup>90</sup> Y-octreotide+CDDP/VP16	1				
	<sup>90</sup> Y-octreotide+ <sup>153</sup> Sm	1				
Adjunctive salvage PRRT ( <i>n</i> =93)	<sup>90</sup> Y-octreotide	26	3.5	1–12.9		
	<sup>177</sup> Lu-octreotate	55	13	1.9–21.3		
	<sup>90</sup> Y-octreotide+ <sup>177</sup> Lu-octreotate	11	2.8+5.6	1.9–7.8, 2.2–19		
	<sup>177</sup> Lu-octreotate+metronomic capecitabine	1	18			



# Toxicité rénale: Avantage $^{177}\text{Lu}$ !

10

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2015) 42:5–19

**Table 3** PRRT nephrotoxicity in all patients and individual groups ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}$  and  $^{177}\text{Lu}$ )

Grade <sup>a</sup>	All		$^{90}\text{Y}$		$^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}$		$^{177}\text{Lu}$		Duration of toxicity	
	No. of patients	Percent of patients	No. of patients	Percent of patients	No. of patients	Percent of patients	No. of patients	Percent of patients	Transient	Persistent
0	526	65.2	200	55.9	109	69.4	216	74.5	–	–
1	227	28.1	118	33.0	39	24.8	69	23.8	81 (98.8%)	146 (74.1%)
2	40	5.0	29	8.1	6	3.8	5	1.7	1 (1.2%)	39 (19.8%)
3	5	0.6	5	1.4	0	0.0	0	0.0	–	5 (2.5%)
4	7	0.9	5	1.4	2	1.3	0	0.0	–	7 (3.6%)
Not available	2	0.2	1	0.3	1	0.6	0	0.0	–	–
Total	807	100	358	100	157	100	290	100	82 (29.4 %)	197 (70.6 %)
1/2		33.1		41.1		28.7		25.5		93.9%
3/4		1.5		2.8		1.3		0		6.1%

<sup>a</sup> According to CTCAE version 4.0

	$^{90}\text{Y}$	$^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}$	$^{177}\text{Lu}$
<b>G1/G2</b>	41.1%	28,6%	25.5%
<b>G3/G4</b>	2.8%	1.3 %	0.0%



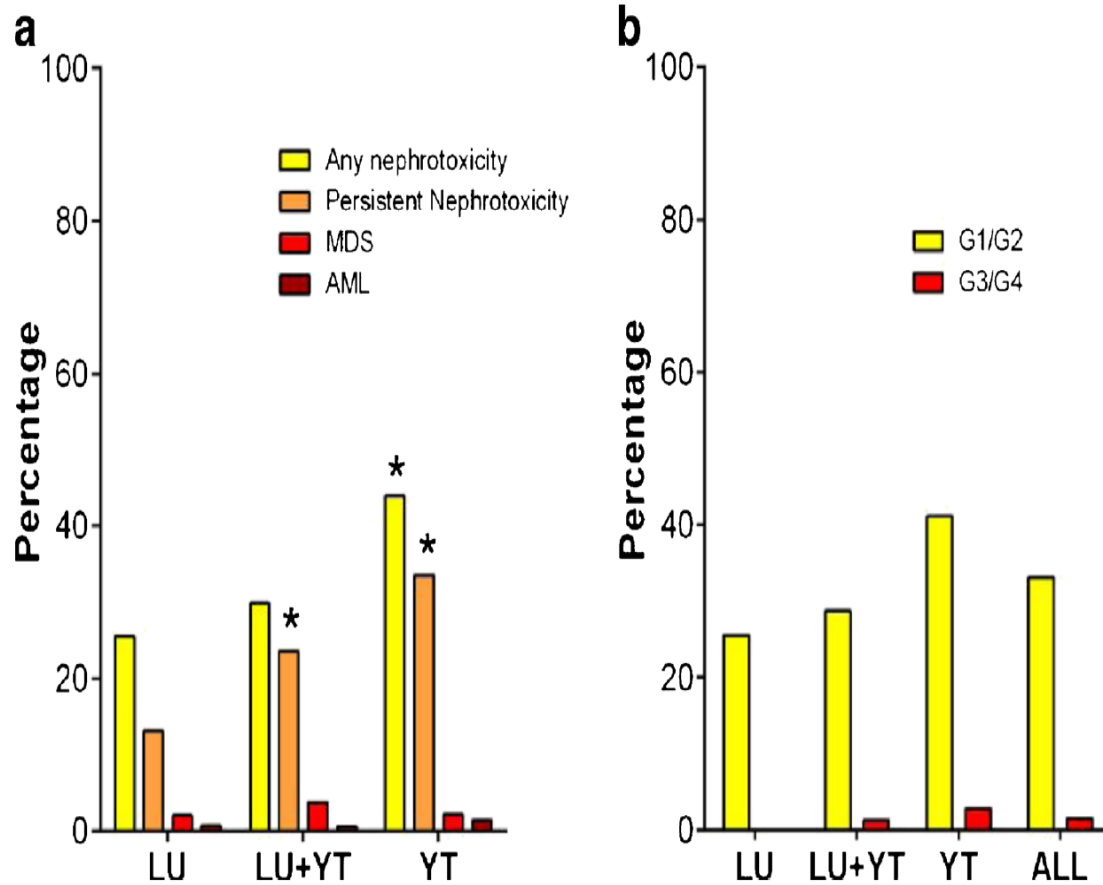
# Toxicité Hématologique

**Table 5** Haematological toxicity in patients receiving PRRT: group analysis. Given the lack of differences among different haematological lineages, data are grouped

Grade <sup>a</sup>	All		<sup>90</sup> Y		<sup>90</sup> Y+ <sup>177</sup> Lu		<sup>177</sup> Lu	
	No. of patients	Percent of patients	No. of patients	Percent of patients	No. of patients	Percent of patients	No. of patients	Percent of patients
0	67	8.3	33	9.2	11	7.0	23	7.9
1	410	50.8	147	40.8	75	47.8	188	64.8
2	253	31.4	129	35.8	54	34.4	70	24.1
3	63	7.8	39	10.8	15	9.6	9	3.1
4	14	1.7	12	3.3	2	1.3	0	0
Total	807	100	360	100	157	100	290	100
1/2		82.2		76.7		82.2		89.0
3/4		9.5		14.2		10.8		3.1

<sup>a</sup> According to CTCAE version 4.0

	<sup>90</sup> Y	<sup>90</sup> Y+ <sup>177</sup> Lu	<sup>177</sup> Lu
<b>G1/G2</b>	76.6%	83,2%	88.9%
<b>G3/G4</b>	14.1%	10.9 %	3.1%



**Fig. 1** Comparison of the three treatment groups,  $^{177}\text{Lu}$  (290 patients),  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$  combination (157 patients) and  $^{90}\text{Y}$  alone (360 patients. **a** Development of nephrotoxicity. MDS and AL in the three treatment groups.  $^{90}\text{Y}+^{177}\text{Lu}$  and  $^{90}\text{Y}$  alone were associated with significantly higher levels of nephrotoxicity. The data are presented as means

(\* $p < 0.0001$  vs.  $^{177}\text{Lu}$  alone, two-tailed Mann-Whitney  $U$  test).  $LU$   $^{177}\text{Lu}$ ,  $LU+YT$  combination,  $YT=^{90}\text{Y}$ . **b** Nephrotoxicity, transient and persistent (grade 1/2), occurred in 279 patients (34.6 %) and was severe (grade 3/4) in 1.5 %

**0% de Tox néphro G3 - G4 avec  $^{177}\text{Lu}$**

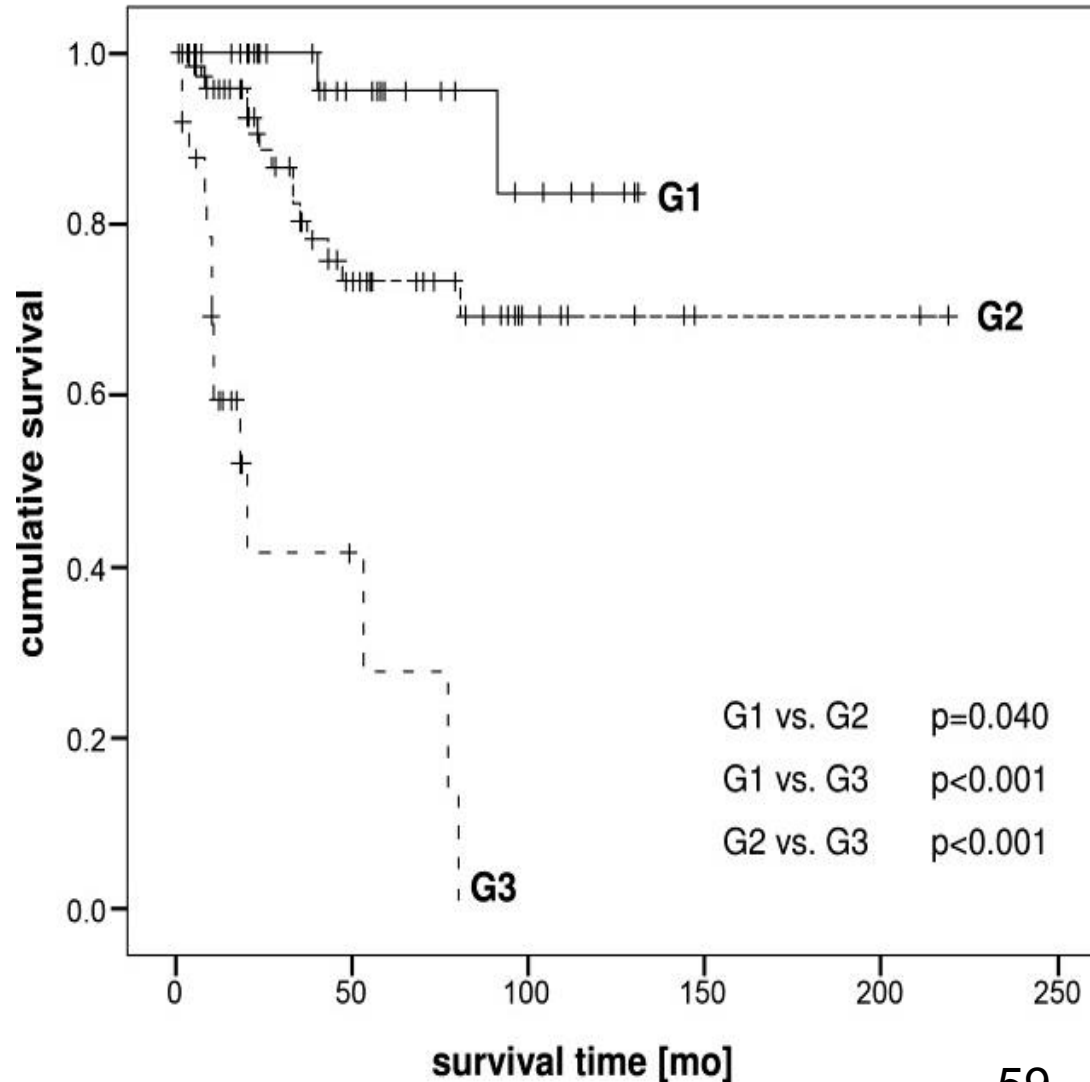
## *Contributions de la Médecine Nucléaire à la prise en charge des TNE*

# Traitement d'une TNE pancréatique

# Madame S.

- Femme de 51 ans, esthéticienne
- Découverte fortuite, d'une TNE pancréatique non fonctionnelle
- Pas de syndrome génétique (NEM1...)
- Pas de métastase à distance
- Pancréatectomie médiane le 5/2/2003 = TNE pancréatique, G2 (Ki67 15%)

# Survie globale en fonction du grade des TNE



# Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**Tumeur localisée  
résécable**

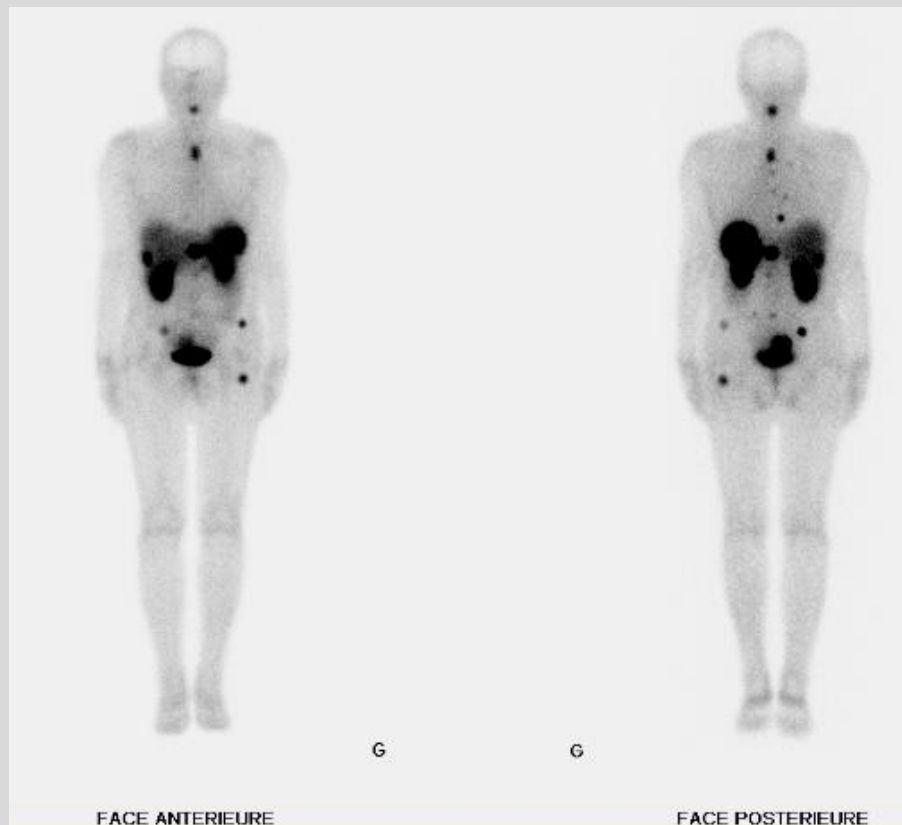


**Résection chirurgicale  
R0 + curage**

**Pas de traitement  
(néo)adjuvant**

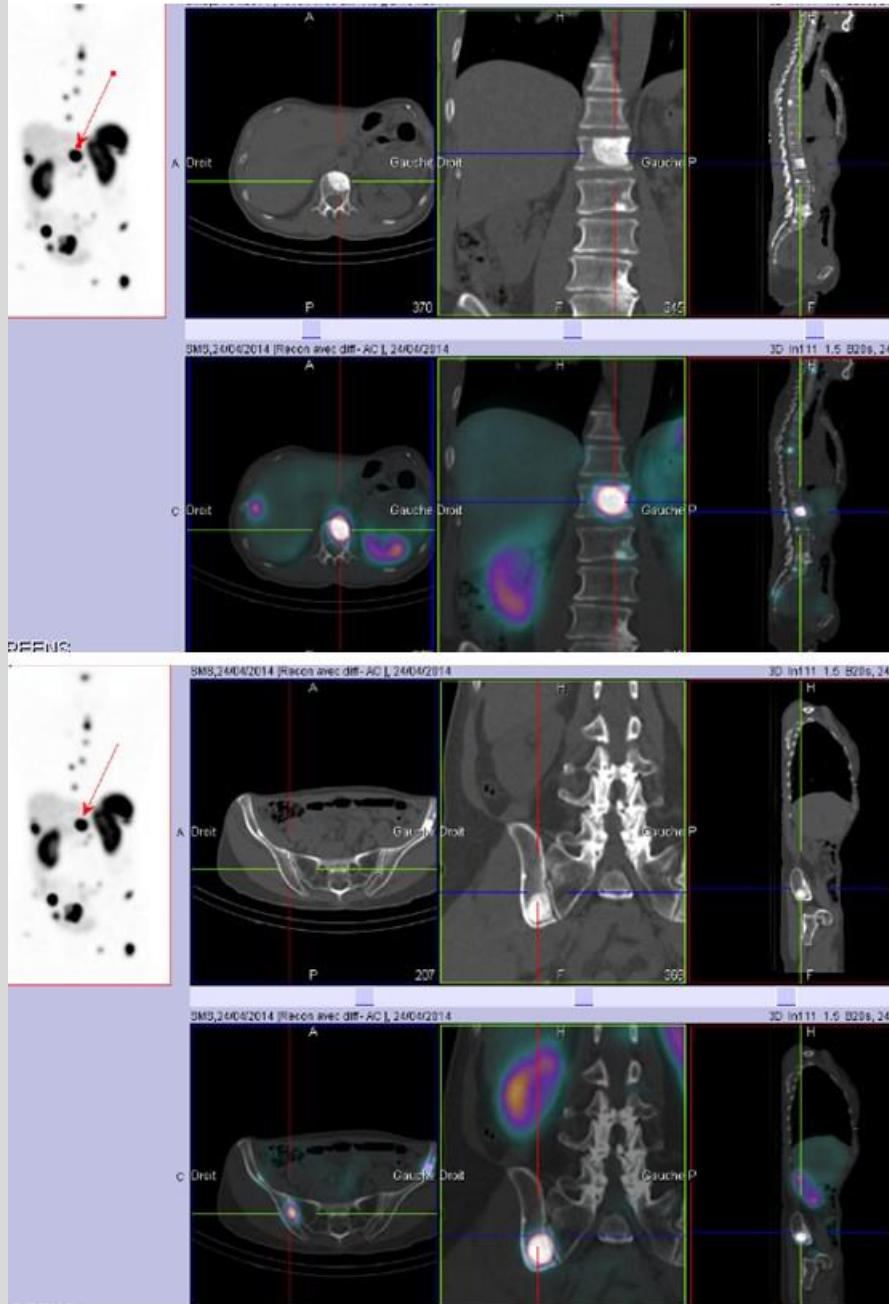
# Madame S.

- IRM : apparition de lésions hépatiques en mars 2012
- Biopsie de la lésion V-VIII : TNE
- Octréoscan® : métastases osseuses et hépatiques

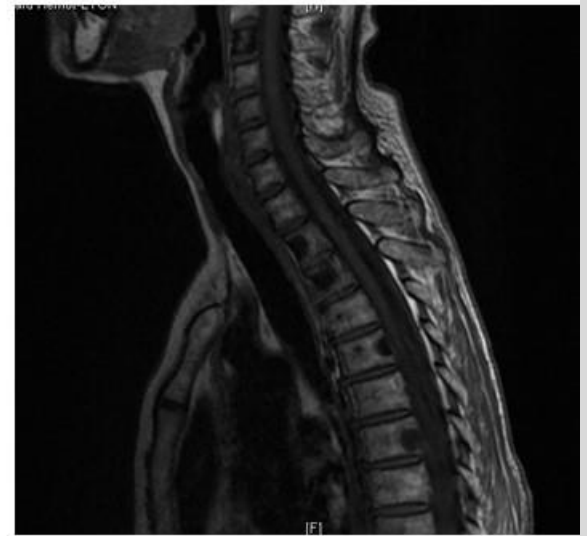


Evolutivité  
des lésions  
osseuses ?

# Octréoscan® avril 2012

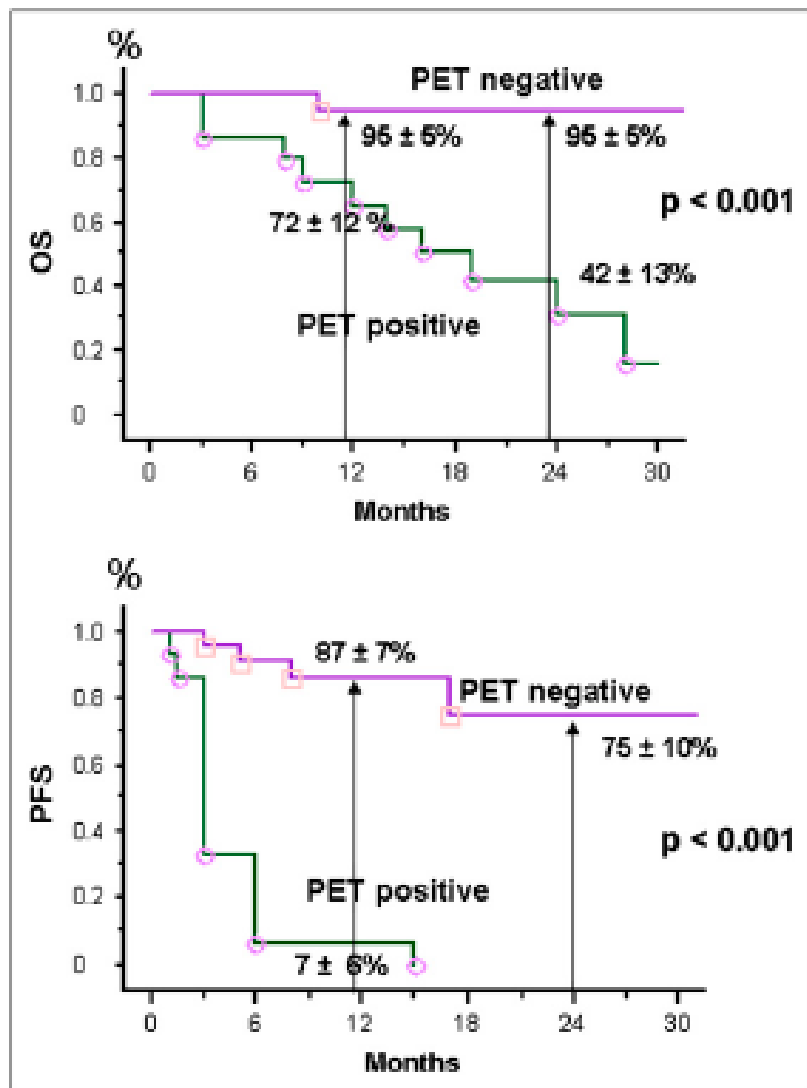


# IRM vertébrale mars 2012



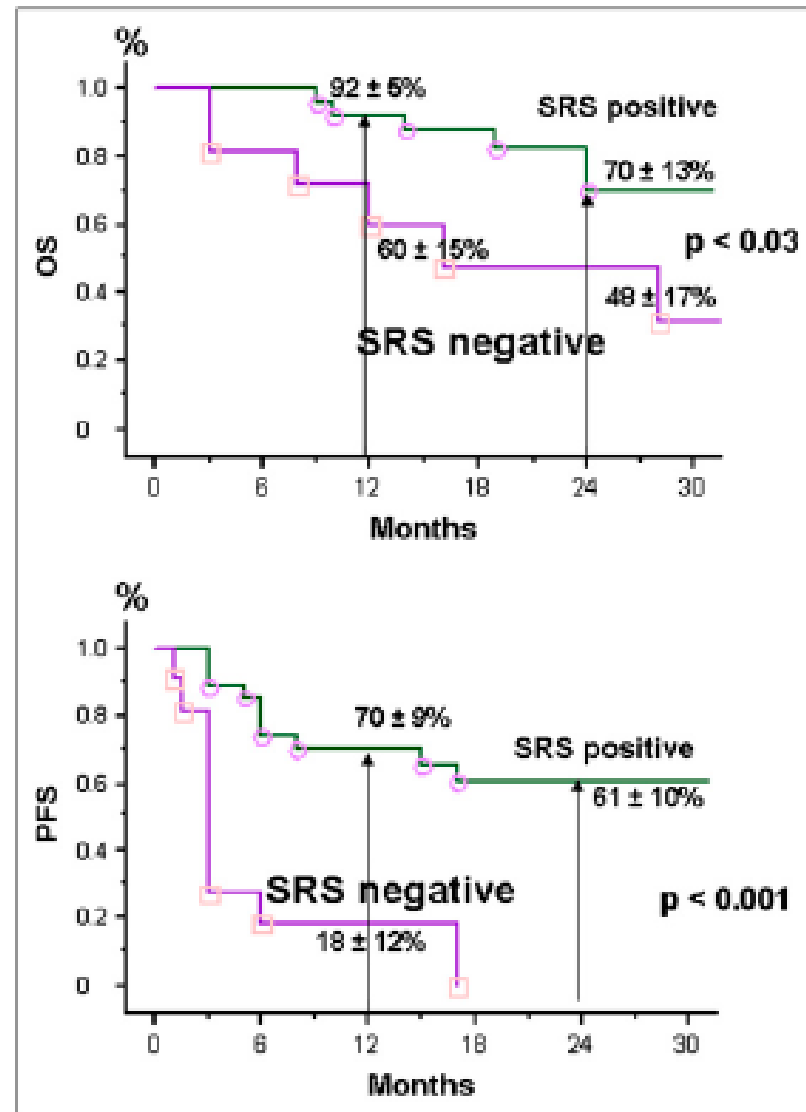


## PET FDG



**FIGURE 3.** Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) are significantly ( $P < 0.001$ ) better in PET-negative patients than in PET-positive patients;  $n = 38$ .

## SRS



**FIGURE 4.** Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) are significantly ( $P < 0.001$ ) better in SRS-positive patients than in SRS-negative patients;  $n = 38$ .

# 68-Gallium-DOTATATE Vs Octréoscan

68-Gallium-DOTATATE est un marqueur bien ancré en Europe, en devenir en France dans de nombreuses études.

Author	Journal	Year	No Patients	Tumor	Lesions	Reference
Goel et al	IJNM	2014	30	All NET	Mets	[26]
Armbruster et al	JIR	2014	42	All NET	Liver Mets	[27]
Haug et al	Radiology	2013	63	All NET (Excluded MTC)	Mets	[19]
Schmid et al	EJNMMI	2013	18	Pancreatic NET	Panc lesions+mets	[25]
Haug et al	JNM	2012	104	All NET	Primary lesions+mets	[18]
Maurice et al	EJNMMI	2012	15	PCC, PGL	Primary lesions+mets	[23]
Hofman et al	JMIRO	2012	59	NET (GEP, Bronc, PCC, PGL)	Primary lesions+mets	[12]
Łapińska et al	NMRCEE	2011	97	NET (GEP, MCT)	Primary lesions+mets	[21]
Naji et al	MIAB Aug	2010	12	PCC, PGL	Primary lesions+mets	[24]
Srirajaskanthan et al	JNM June	2010	51	All NET	Primary lesions+mets	[20]
Conry et al	EJNMMI	2010	18	MTC	Primary lesions+mets	[28]
Kayani et al	JNM	2009	18	All NET	Primary lesions+mets	[30]
Kayani et al	Cancer	2008	38	All NET	Primary lesions+mets	[28]
Win et al	NMC	2007	5	PCC	Mets	[22]

NET: Neuroendocrine Tumor, MTC: Medullary Thyroid Cancer, PCC: Pheochromocytoma, PGL: Paraganglioma, GEP: Gastroenteropancreatic, Bronc: Bronchial.

**Table 3.** Comparing the <sup>68</sup>Ga-DOTATATE to Octreoscan

Author	<sup>68</sup> Ga-DOTATATE	Octreoscan	Pathology confirmed
Hofman et al	Sensitivity 88% Specificity 80%	Sensitivity n/a Specificity n/a	41/59 patients (11 suspicious, 4 confirmed with imaging)
Srirajaskanthan et al	Sensitivity 87.2% Specificity 100%	Sensitivity n/a Specificity 98%	Yes all 51 patients
Łapińska et al	Sensitivity n/a Specificity n/a	Sensitivity n/a Specificity n/a	88/97 patients (9 Suspicious)

# Sensibilité/spécificité

## Gain de sensibilité:

- (PET/TDM vs SPECT/TDM)
- affinité x2 pour les récepteurs de type SSTTR 2

## Plus confortable :

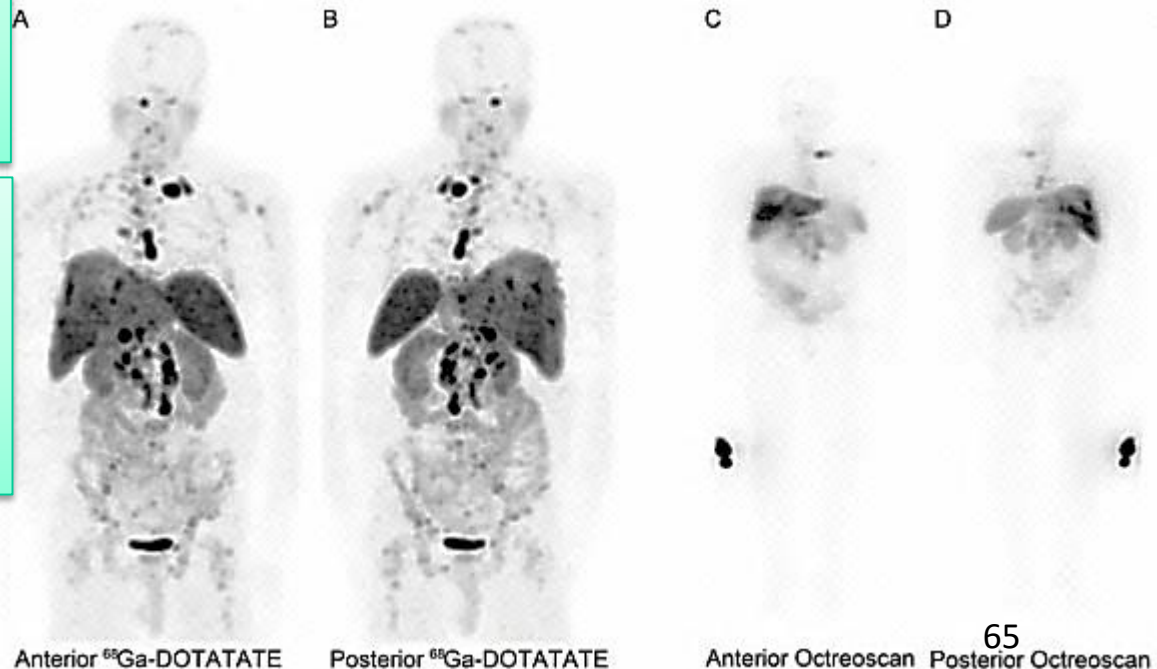
- Examen en 1 j (vs 2)
- Pas de préparation digestive

## Gain dosimétrique:

- Octréoscan 20mSV
- TEP: moins de 10msV

Table 3. Comparing the <sup>68</sup>Ga-DOTATATE to Octreoscan

Author	<sup>68</sup> Ga-DOTATATE	Octreoscan	Pathology confirmed
Hofman et al	Sensitivity 88% Specificity 80%	Sensitivity n/a Specificity n/a	41/59 patients (11 suspicious, 4 confirmed with imaging)
Srirajaskanthan et al	Sensitivity 87.2% Specificity 100%	Sensitivity n/a Specificity 98%	Yes all 51 patients
Łapińska et al	Sensitivity n/a Specificity n/a	Sensitivity n/a Specificity n/a	88/97 patients (9 Suspicious)



Kwekkeboom et al. [177Lu-DOTAOTyr3]octreotate: comparison with [111In-DTPAo]octreotide in patients. Eur J Nucl Med. 2001;28(9):1319–25

# Biodistribution physiologique

Non à jeun  
2 MBq/kg  
TEP à 45-100 min

Analoge  
somatostatine  
(sst2 >> sst5)

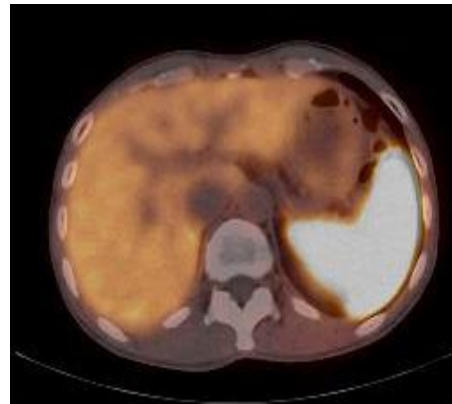
Dosi ~ 8 mSv



Hypophyse



Thyroïde



Rate



Surrénales

**Non disponible en FRANCE sauf PHRC D TAIEB PI / ATU nominative**

# Facteurs pronostiques

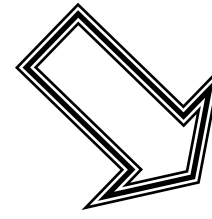
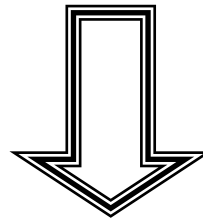
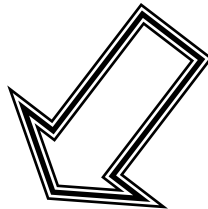
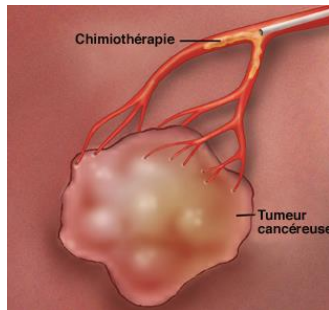
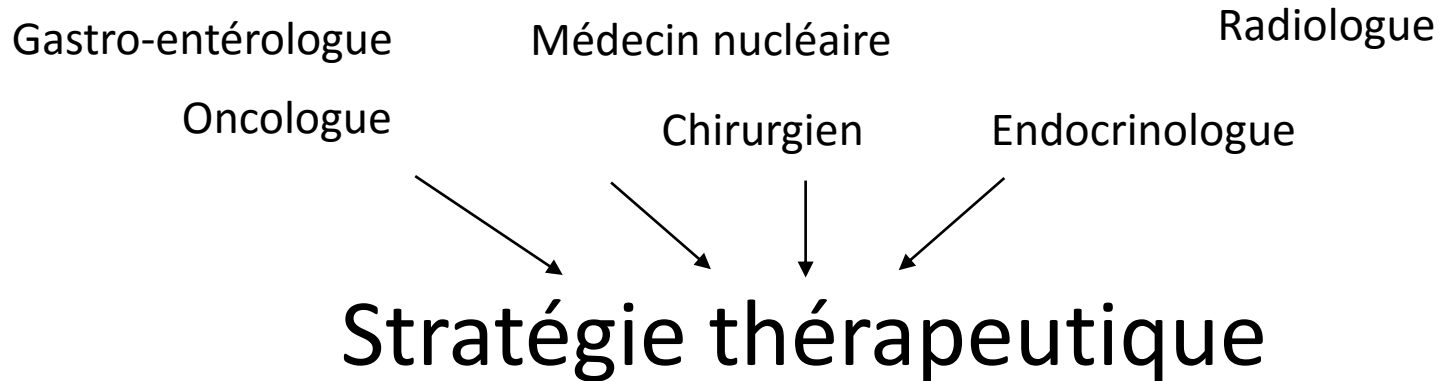
## 1. La maladie :

- Différenciation : TNE **bien diff**
- Grade histologique, Ki67 : **Grade 2 (Ki67 de 15%)**
- Stade IV, 2 sites métastatiques (**foie et os**)
- Volume métastatique hépatique < 5%
- Evolutivité naturelle : **progression** sur les 6 derniers mois
- Octréoscan® positif

## 2. La patiente :

- Age : jeune
- Comorbidité (cardio-vasculaire, ins rénale...) : non
- Fatigue : PS à 0
- Asymptomatique, pas de douleur

# TNE pancréatiques : les objectifs thérapeutiques

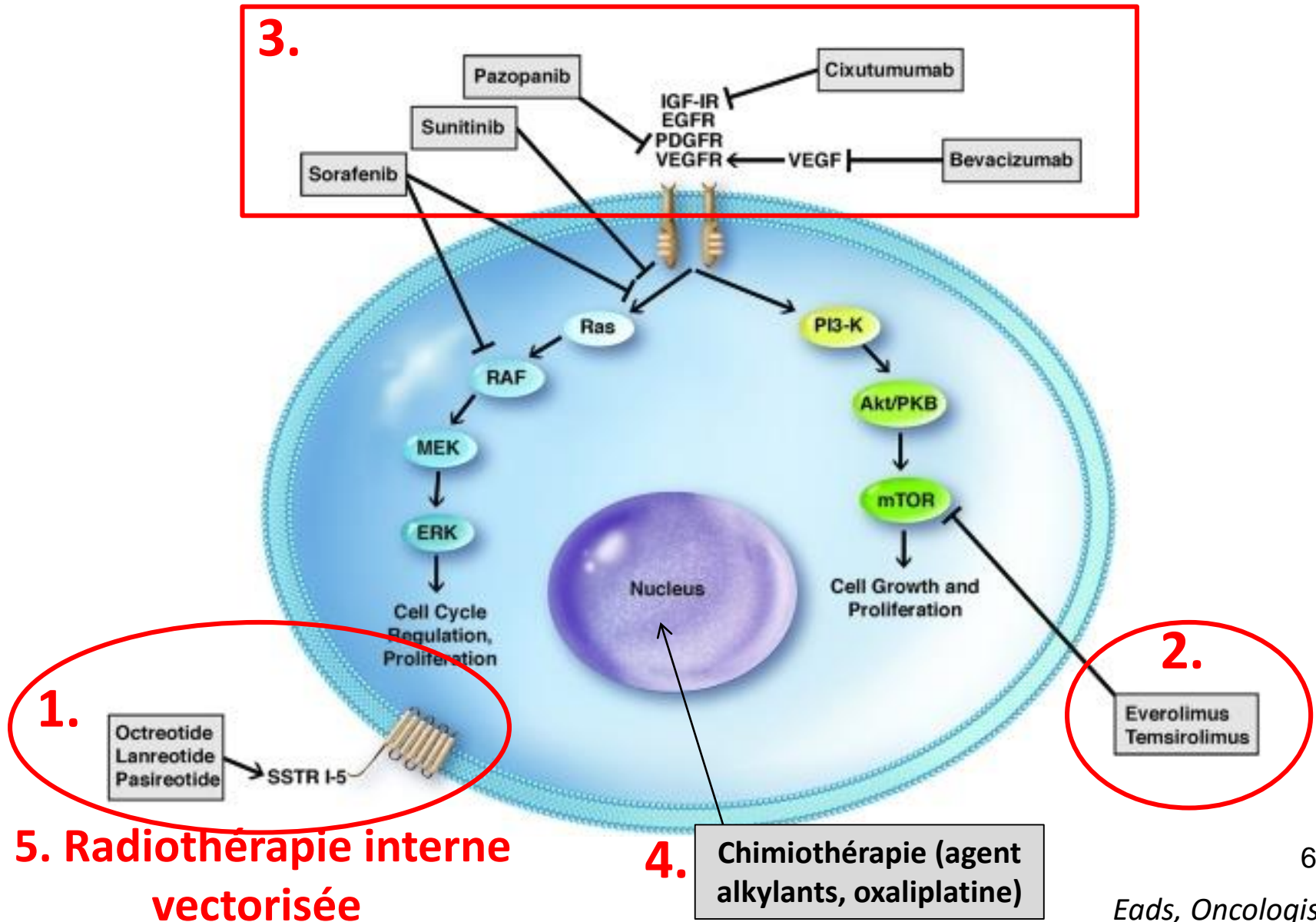


~~1. Contrôle  
du syndrome sécrétoire~~

2. Contrôle de l'évolution  
tumorale

3. Conservation d'une  
qualité de vie acceptable

# 5 types de traitements systémiques



**5. Radiothérapie interne vectorisée**



# TNE métastatique non résécable

**Tumeur non  
progressive,  
non symptomatique  
Foie envahi < 25 - 50 %  
Ki-67 < 10 %  
Méta. Osseuses = 0**



**Surveillance simple ou  
analogue somato.**

# TNE métastatique non résecable

**Tumeur non  
progressive,  
non symptomatique  
Foie envahi < 25 - 50 %  
Ki-67 < 10 %  
Méta. Osseuses = 0**



**Surveillance simple ou  
analogue somato.**

**T. progressive, et/ou  
symptomatique et/ou  
Foie envahi > 25 – 50 %,  
Ki-67 > 10 % et/ou  
Métastases osseuses**



**Chimiothérapie  
cytotoxique**

# TNE pancréatique métastatique non résécable

Chimiothérapie cytotoxique (iv ou per os) =  
traitement anti-tumoral de première ligne

*[www.tncd.org](http://www.tncd.org)*

- Taux de réponse objective  $\approx$  35 %
- SSP  $\approx$  10 - 12 mois

*Walter, Dig Liv Dis 2012*

# TNE métastatique non résecable

**T non progressive,  
non symptomatique  
Foie envahi < 25 - 50 %  
Ki-67 < 10 %  
Méta. Osseuses = 0**



**Surveillance simple ou  
analogue somato.**

**T modérément  
progressive,  
volume tumoral  
intermédiaire,  
Ki-67 5 – 10 %...**



**Évérolimus  
Sunitinib**

**T progressive, et/ou  
symptomatique et/ou  
Foie envahi > 25 – 50 %,  
Ki-67 > 10 % et/ou  
Métastases osseuses**



**Chimiothérapie  
cytotoxique**



# Traitement anti-néoplasique

**Deuxième ligne thérapeutique**  
recommandations grade A

Intégration des thérapies ciblées



nouvelles AMM

**SUNITINIB**

ou

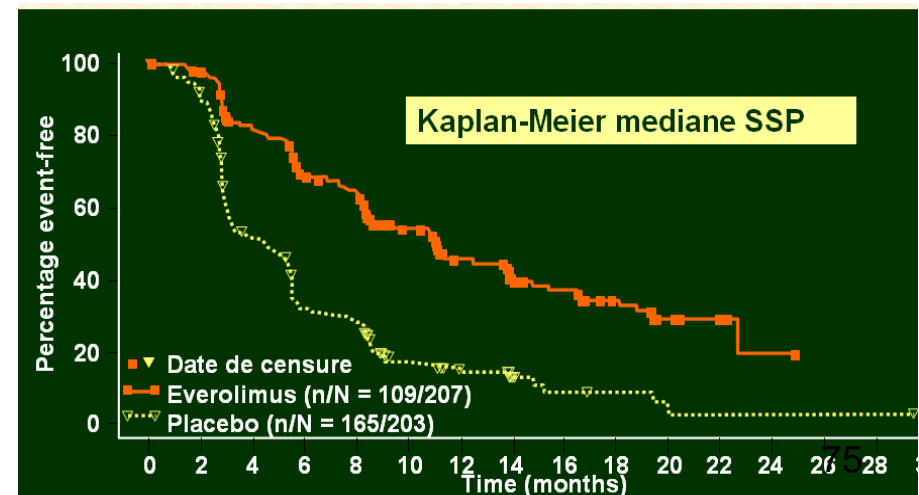
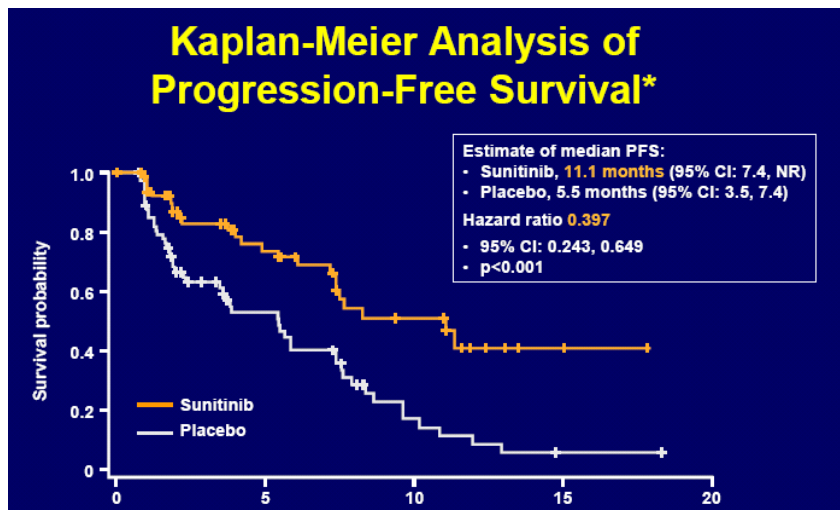
**ÉVÉROLIMUS**

171 patients

410 patients

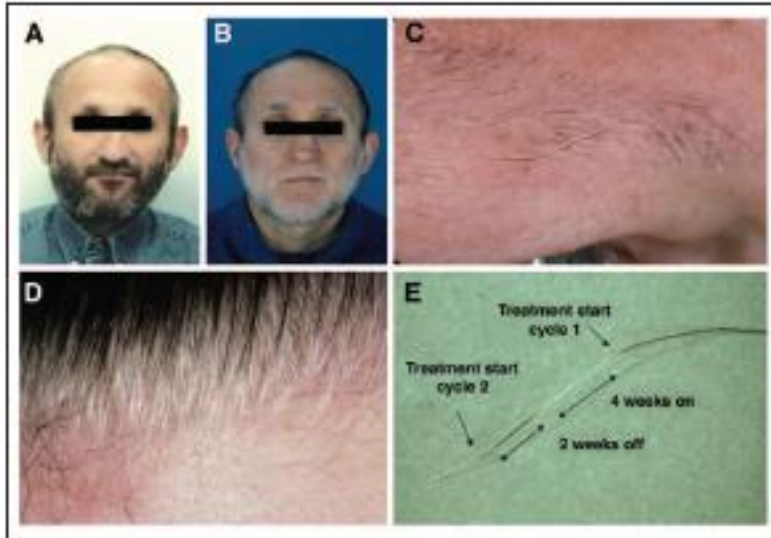
PFS 11.1 vs 5.5 mois

PFS 11 vs 4.6 mois



# Lésions Cutanées

- everolimus
- sunitinib



- Décoloration du système pileux
- Syndrome main-pied
- « faux panaris »



- Crème hydratante
- Diminuer la dose ?

# Lésions Cutanées

- everolimus
- sunitinib



- Sécheresse cutanée
- Prurit
- Eruption cutanée



- Se protéger du soleil
- Crème hydratante



# Mucites- Aphtes

- ☑ everolimus
- ☑ sunitinib

**Surtout le premier mois de traitement**

**=> Brosse à dent souple**

**=> Eviter aliments irritants : gruyère, noix, ananas, les aliments trop épicés, acides, secs, durs ...**

**=> Bains de bouche après chaque repas**

**Bicarbonate de sodium** et dès l'apparition d'une mucite de grade 1 :

**bains de bouche spécifique (+ misoprostol)**



# Troubles métaboliques

- everolimus
- sunitinib

**Hypophosphorémie, hypomagnésémie**

**fréquent**, supplémentation per os

**Hypercholestérolémies, Hypertriglycéridémie**

**=> Attention au statines contre-indiquées  
(interactions médicamenteuses)**

**Hyperglycémie, diabète**

**si DID : prévenir de la nécessité d'augmenter les doses  
d'insuline**

**si hyperglycémies sous afinitor : hypoglycémiant per  
os, prévenir d'arrêter si arrêt de l'afinitor ++**

# Hypertension artérielle

- everolimus
- sunitinib

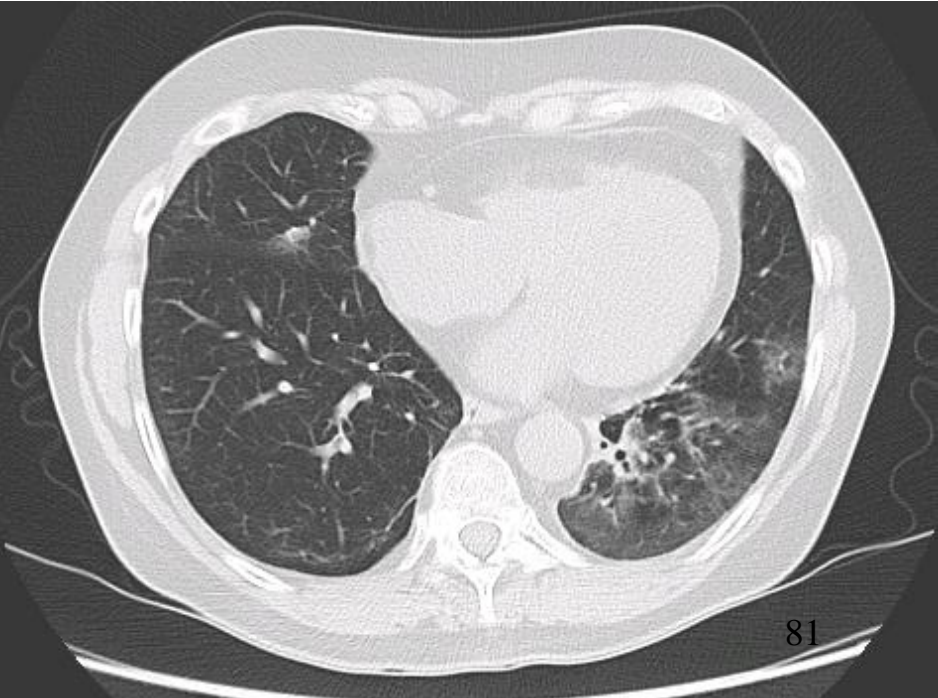
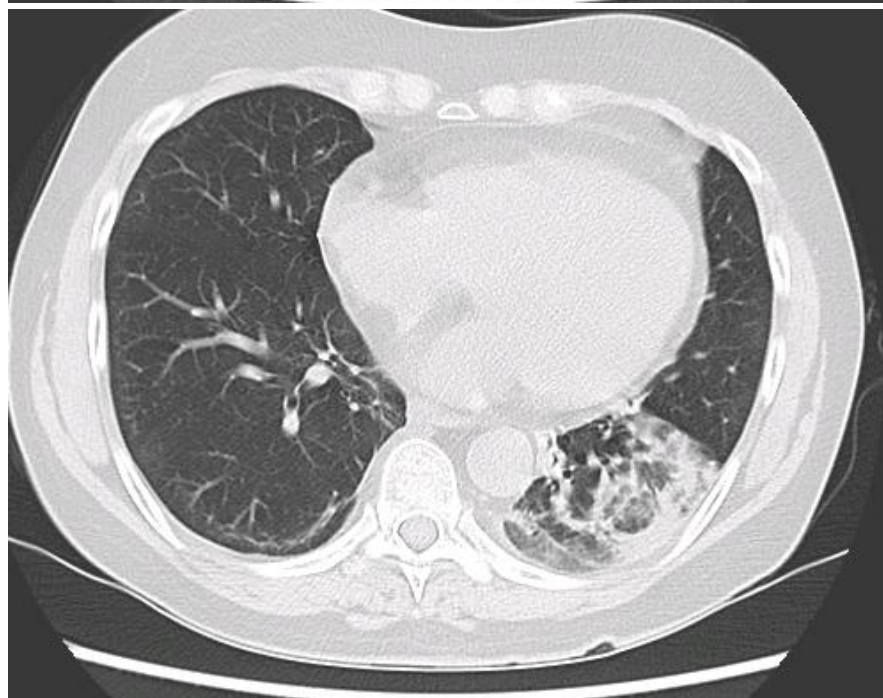
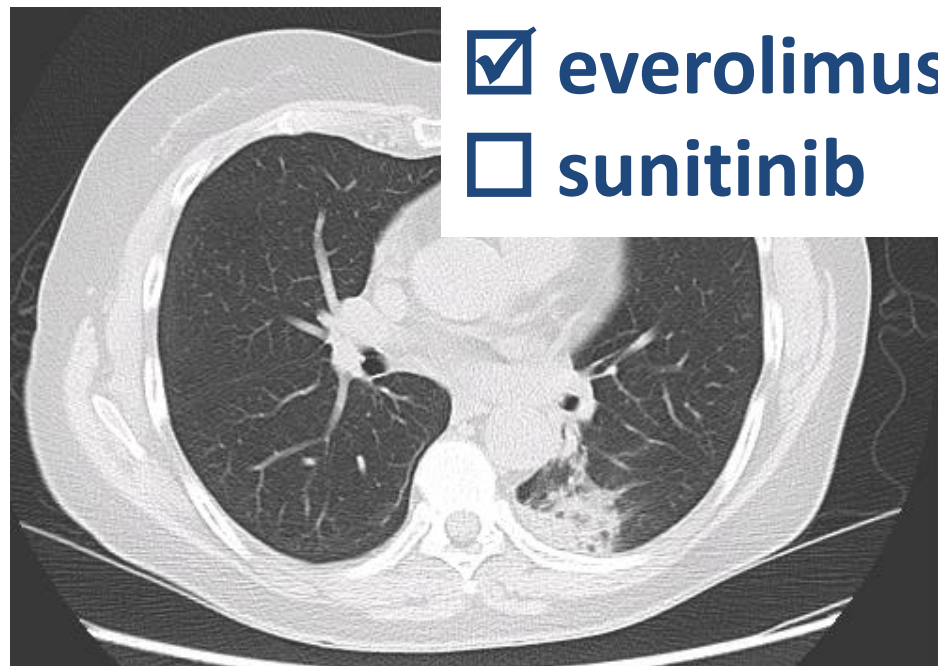
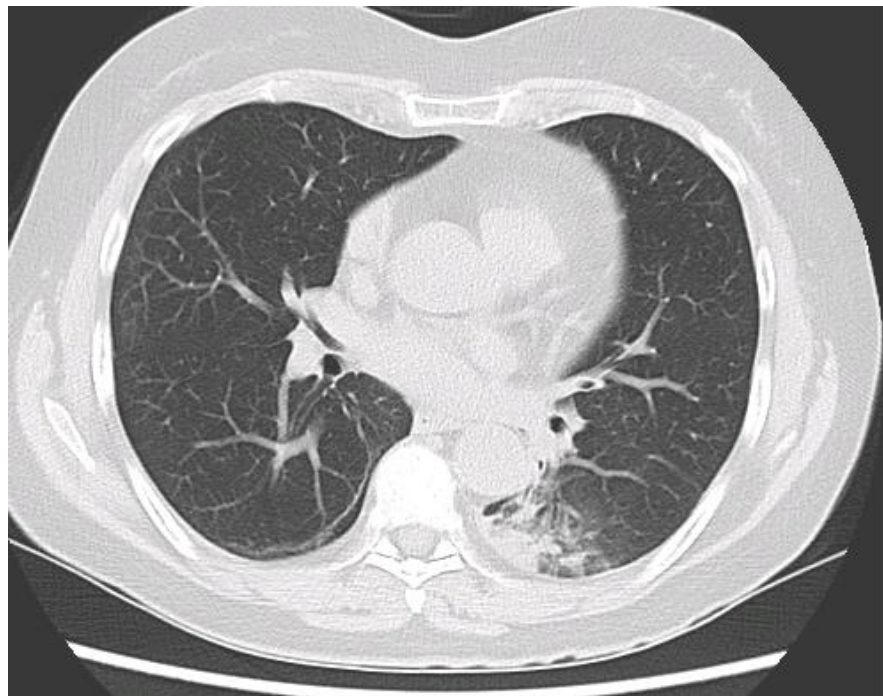
## Cardiotoxicité

- \* ECG car si allongement du QT : risque d'arythmies ventriculaires
- \* Attention si coronaropathie

## Hypothyroïdies

5%, biologique et clinique, parfois brutale

- everolimus
- sunitinib



# sunitinib - Pancréas

symptômes >10%	Sunitinib (n=83)		Placebo (n=82)	
	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades	Grade 3/4 (%)
<b>Diarrhées</b>	<b>59</b>	<b>4.8</b>	<b>39</b>	<b>2.4</b>
<b>Nausées</b>	<b>44.6</b>	<b>1.2</b>	<b>29.3</b>	<b>1.2</b>
<b>Asthénie</b>	<b>33.7</b>	<b>4.8</b>	<b>26.8</b>	<b>3.7</b>
<b>Vomissements</b>	<b>33.7</b>	<b>0</b>	<b>30.5</b>	<b>2.4</b>
<b>Fatigue</b>	<b>32.5</b>	<b>4.8</b>	<b>26.8</b>	<b>8.5</b>
<b>Coloration cheveux</b>	<b>28.9</b>	<b>1.2</b>	<b>1.2</b>	<b>0</b>
<b>Neutropénie</b>	<b>28.9</b>	<b>12</b>	<b>3.7</b>	<b>0</b>
<b>Douleur abdominale</b>	<b>27.7</b>	<b>4.8</b>	<b>31.7</b>	<b>9.8</b>
<b>Hypertension</b>	<b>26.5</b>	<b>9.6</b>	<b>4.9</b>	<b>1.2</b>
<b>Sd pied-main</b>	<b>22.9</b>	<b>6</b>	<b>2.4</b>	<b>0</b>
<b>Anorexie</b>	<b>21.7</b>	<b>2.4</b>	<b>20.7</b>	<b>1.2</b>
<b>Stomatite</b>	<b>21.7</b>	<b>3.6</b>	<b>2.4</b>	<b>0</b>
<b>Epistaxis</b>	<b>20.5</b>	<b>1.2</b>	<b>4.9</b>	<b>0</b>
<b>Thrombopénie</b>	<b>16.9</b>	<b>3.6</b>	<b>4.9</b>	<b>0</b> <sup>83</sup>
<b>Mucite</b>	<b>15.7</b>	<b>1.2</b>	<b>7.3</b>	<b>0</b>

# everolimus Pancréas (RADIANT 3)

symptômes >10%	Everolimus n = 204		Placebo n = 203	
	Tous grades (%)	Grade 3/4 (%)	Tous grades	Grade 3/4 (%)
<b>Stomatites*</b>	<b>64</b>	<b>7</b>	<b>17</b>	<b>0</b>
<b>Rash</b>	<b>49</b>	<b>&lt;1</b>	<b>10</b>	<b>0</b>
<b>Diarrhée</b>	<b>34</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>0</b>
<b>Fatigue</b>	<b>31</b>	<b>2</b>	<b>14</b>	<b>&lt;1</b>
<b>Nausées</b>	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>18</b>	<b>0</b>
<b>Infections*</b>	<b>23</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>1</b>
<b>Oedème</b>	<b>20</b>	<b>&lt;1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>Anémie</b>	<b>17</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>Vomissements</b>	<b>15</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0</b>
<b>Prurit</b>	<b>15</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>0</b>
<b>Hyperglycémie</b>	<b>13</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>2</b>
<b>Thrombocytopénie</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>&lt;1</b>	<b>0</b>
<b>Asthénie</b>	<b>13</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>1</b>
<b>Atteinte pulmonaire</b>	<b>17</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Atteintes unguéales</b>	<b>12</b>	<b>&lt;1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>

# Traitements systémiques des TNE bien diff. du pancréas

**Tumeur « peu  
agressive »**

**Analogue de la  
somatostatine**

**Tumeur « moy  
agressive »**

**Évérolimus  
Sunitinib**

**Tumeur  
« agressive »**

**Chimiothérapie  
(Alkylant vs Oxali)**

**Radiothérapie Interne Vectorisée?**

**Une place à mieux définir !**



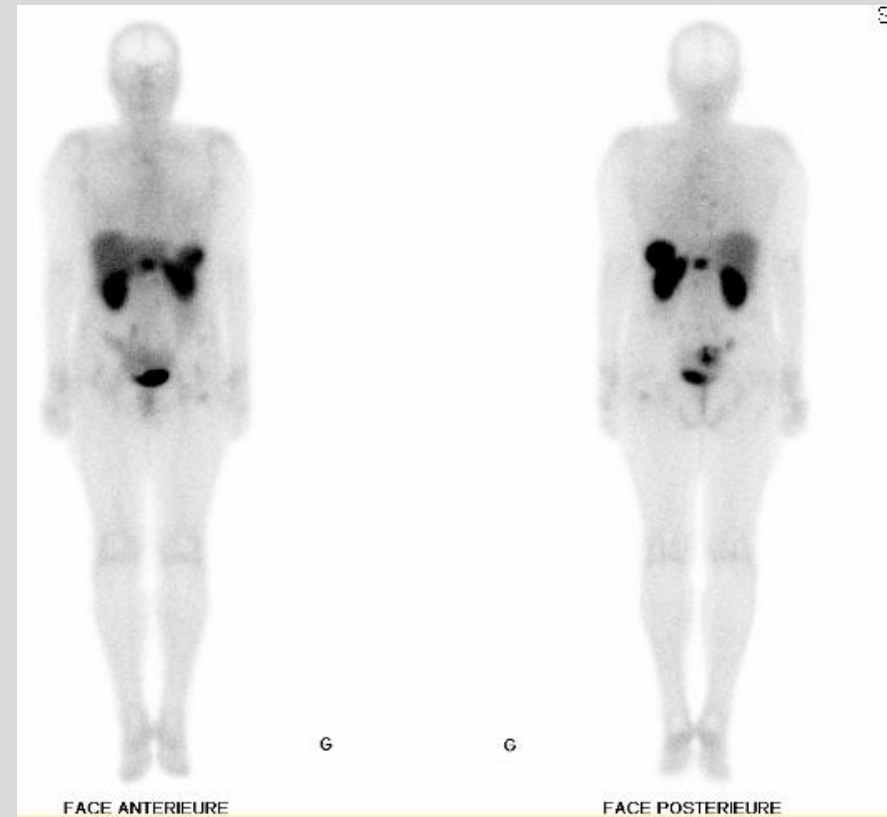
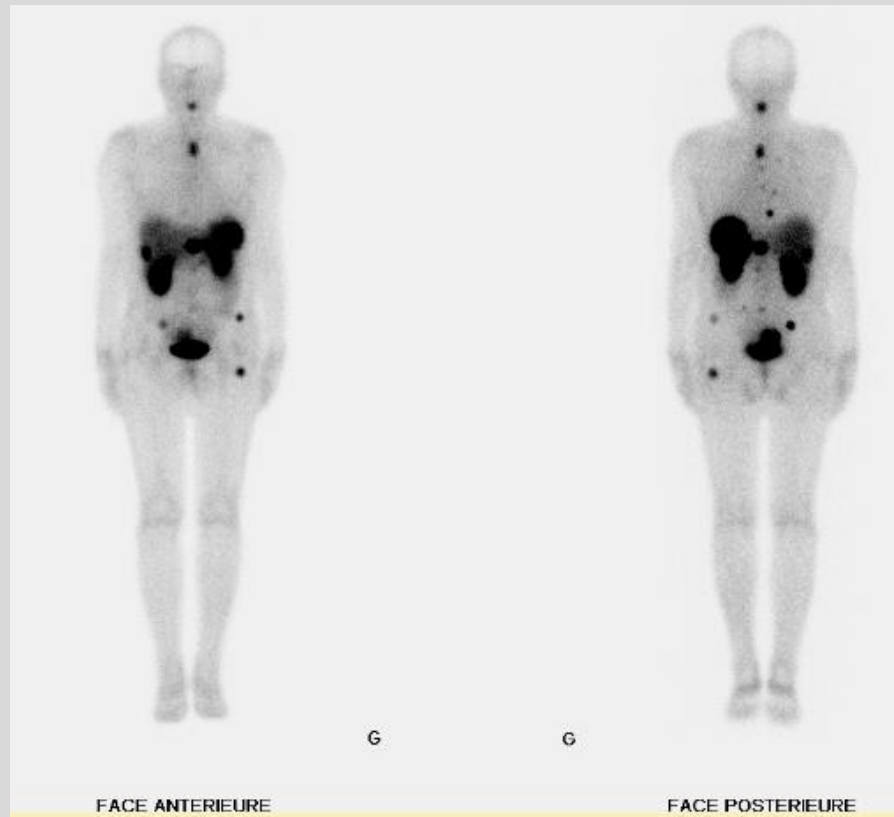
# Madame S.

- Refus de chimiothérapie IV
  - Temozolomide ?
- ⇒ **Evérolimus** de décembre 2012 à mars 2014 (16 mois de stabilité puis progression des lésions osseuses)
- ⇒ 3 injections de **Radiothérapie Interne Vectorisée** à Bâle (juin, aout et novembre 2014)

# Efficacité de la Radiothérapie Interne Vectorisée (juin, aout et novembre 2014)

Octréoscan<sup>®</sup> mai 2014

Octréoscan<sup>®</sup> février 2015



# Situation du $^{177}\text{Lu}$ -dotatate en France en 2016

- **ATU**

1. De cohorte (inclusion cf NETTER-1) – en cours de renouvellement  
ATTENTION pts sous analogues SMS
2. Nominative (non mid gut)

- **PHRC Occlurandom (NCT02230176)**

- Pancréas  $^{177}\text{Lu}$  dotatate vs sunitinib

# RCP multi D : Proposition de PRRT

Consult Med Nucl : Inclusion/exclusion Consigne de radioprotection/Co morbidité

## Bilans complémentaires

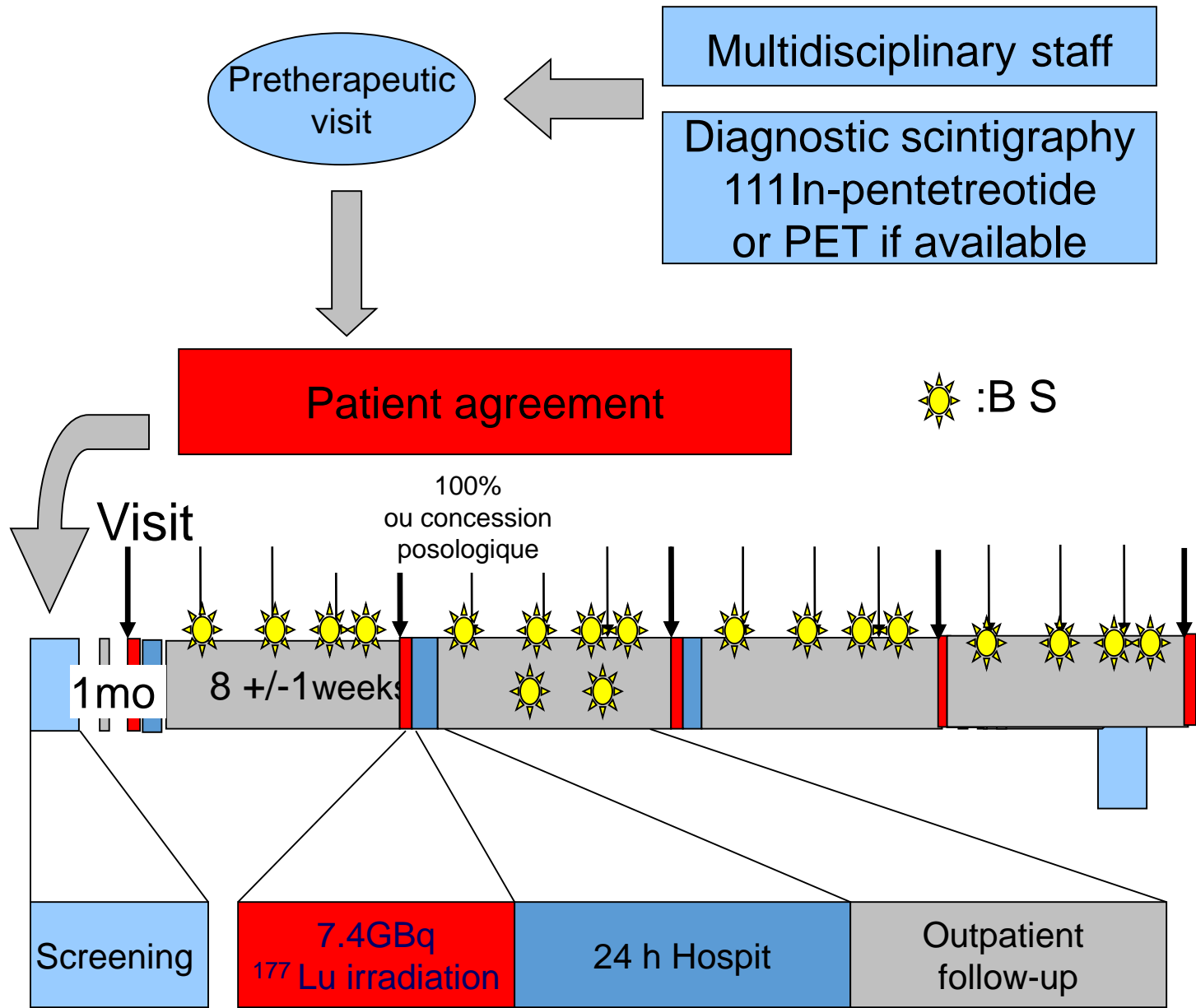
Avis cardio : FEV, écho.C  
Avis Néphro DFG vs Cl de l'inuline  
Progression Radiologique  
FDG -

## Démarches réglementaires

ATU cohorte (AAA)  
ATU nominative (ANSM)

Traitement

The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance  
on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)  
in neuroendocrine tumours

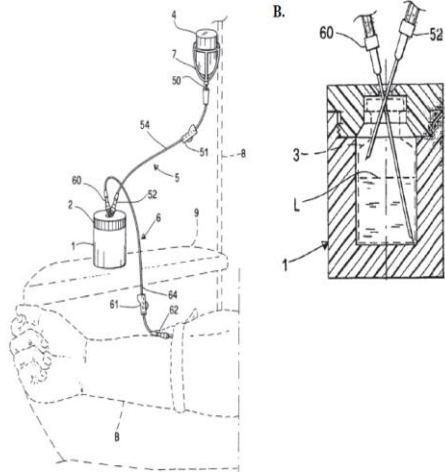


**Fiche de suivi (D2) à envoyer rapidement après chaque injection**

**Table 8:**  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotate<sup>1</sup> Administration and Amino Acid Co-Infusion Schemes.

Preparation	Starting Time (h)	Infusion Rate (ml/h)	Duration (h)
<b>Granisetron 3 mg (or alternative)</b>	0	Bolus	-
<b>Amino Acids: 2 L solution</b>	0	500	4
<b><math>^{177}\text{Lu}</math>-DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotate<sup>1</sup></b>	0.5	50	0.5
<b>Saline solution*</b>	1.0	50	0.5

U.S. Patent No. 38, 2010 US 7,842,023 B2



Plastic container



Lead container inserted in the plastic container.

## LUTATHERA

[<sup>177</sup>Lu]-DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotate, solution for infusion  
For clinical trial use only. Do not store above 25°C.  
Protocol n° AAA-III-01. EudraCT n° : 2011-005049-11  
Intravenous use. Single-dose vial. Not for sale.  
Read the investigator brochure before use.  
Drug to be used exclusively in a hospital environment.

**Batch n°:** LTYMMDDX-  
**Vial n°:** xxx  
**Volume:** nn.nn mL  
**Volumic activity at calibration time:**  
**370 MBq/mL - DD MM YYYY at hh:mm CET**  
**Dose strength at injection time:**  
**Injection time:** DD MM YYYY at hh:mm CET  
**Expiration time:** DD MM YYYY at hh:mm CET  
**Investigator :** xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
**Patient initials:** ABC DE - **Patient number:** 000000000000

**Authorisation Holder**  
20, rue Diesel  
01630  
Saint Genis Pouilly  
FRANCE

**Sponsor:**  
Advanced Accelerator  
Applications  
20, rue Diesel  
01630, Saint-Genis-  
Pouilly, FRANCE  
Tel: +33 4 50 99 30 70

AAA-P-RA-174-00

Composant par 100 mL	Quantité
L-alanine	0,800 g
L-arginine	0,840 g
Acide L-aspartique	0,600 g
Acide L-glutamique	1,000 g
Glycine	0,400 g
L-histidine	0,380 g
L-iso-leucine	0,670 g
L-leucine	1,000 g
L-lysine	1,10 g
L-méthionine	0,240 g
Chlorhydrate de L-ornithine	0,318 g
L-phénylalanine	0,420 g
L-proline	0,300 g
L-sérine	0,400 g
Taurine	0,060 g
L-thréonine	0,370 g
L-tryptophane	0,200 g
L-tyrosine	0,045 g
L-valine	0,760 g
L-cystéine	0,189 g
Anions par litre	
Chlorure	19 mmol/l
Acide L-malique	Qs pour un p de 5,5
Osmolarité	780 mOsmol/L

## Primene à 10 % (solution injectable d'acides aminés), 250 mL,

1° Conditionnement en vrac pour pharmacie

2° Idéalement, les solutions devraient être préparées dans une pharmacie d'hôpital sous une hotte à flux d'air laminaire.

3° Cette solution est conçue pour les préparations pharmaceutiques seulement

4° Administration: il convient d'augmenter graduellement le débit pendant la première heure. Le débit doit être ajusté en fonction de la dose administrée, de l'apport volumique quotidien et de la durée de la perfusion.

5° L'administration de ces solutions par voie intraveineuse peut causer une surcharge hydrique ou en soluté, ce qui pourrait entraîner des états d'hyper ou d'hypo-osmolarité.

**NB On est en dehors de la RCP!**



**Dans notre pratique (53 injections à ce jour)  
TRES MAUVAISE TOLERANCE = SAE  
Débits de 150 à 400 ml/h max**

	Cycle 1 (n =20)		Cycle 2 (n =16)		Cycle 3 (n=10)		Cycle 4 (n=7)	
	Activité GBq	Débit AA ml/h	Activité GBq	Débit AA ml/h	Activité GBq	Débit AA ml/h	Activité GBq	Débit AA ml/h
<b>Moy</b>	6,5	249,7	6,6	250,9	7,0	259,0	6,9	280,0
<b>Max</b>	7,4	400,0	7,4	400,0	7,4	400,0	7,4	400,0
<b>Min</b>	3,7	150,0	3,7	180,0	5,5	200,0	5,5	225,0

**Protocole d'Utilisation Thérapeutique en cours de validation: débit minimal de 320ml/h**



Bien Différenciée  
Octreoscan Gr>2  
Ki67<20%  
Progression

Métastatique ou non résécable

Clinique Comorbidité

Symptomatique ?  
(échec analogues SMS ?)

Évolutive  
(lentement)

Localisation tumorale  
primitive

Grêle

Pancréatique

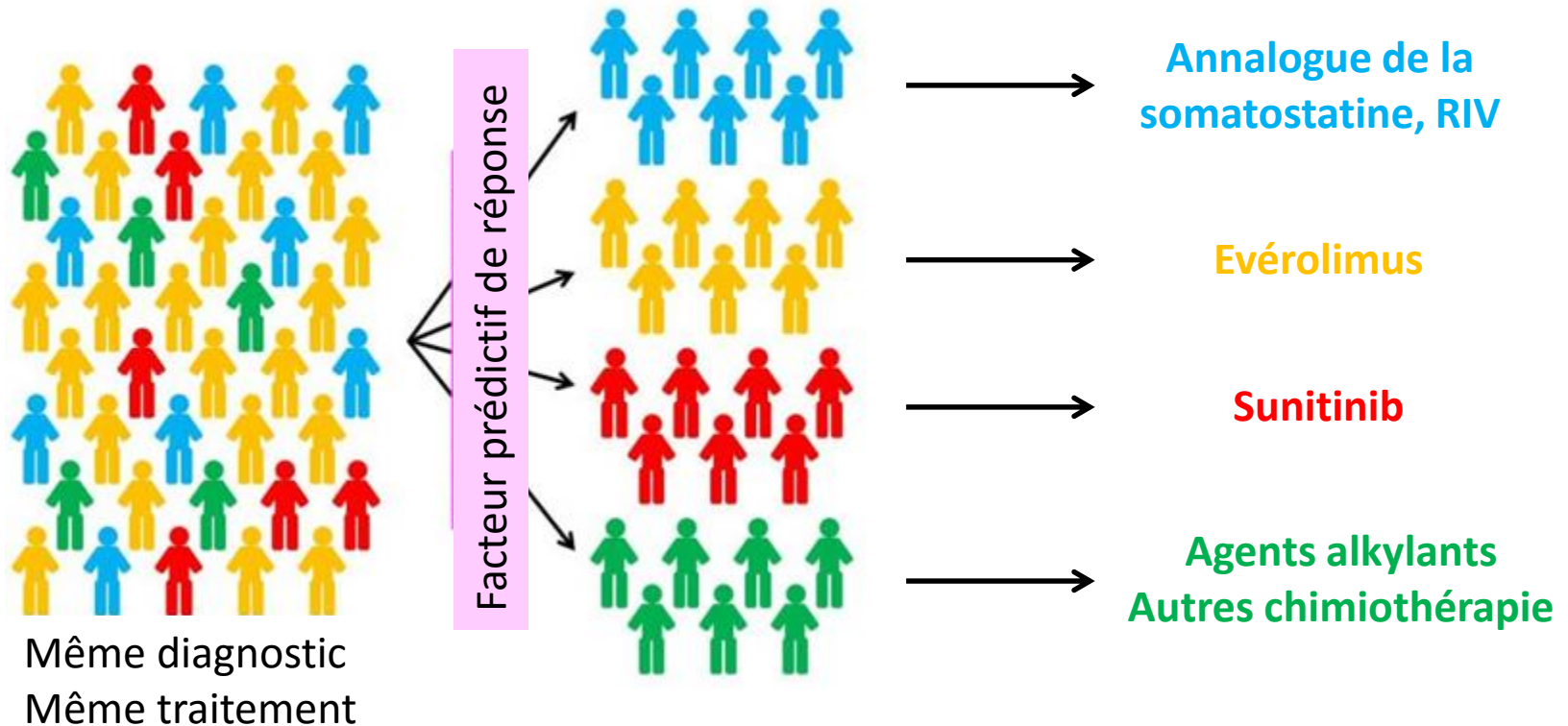
Autre

RIV  
ATU DE COHORTE ...AMM?

RIV  
ATU NOMINATIVE ou  
ESSAI Oclurandom

RIV  
ATU NOMINATIVE

# Vers un traitement personnalisé ?



- ⇒ Meilleure séquence thérapeutique (~ 6 lignes/ patient) ?
- ⇒ Facteurs prédictif de (non) réponse
- ⇒ Marqueurs précoces de (non) réponse

# Il faut inclure des patients dans les essais!

## Impact de la TEP-TDM au <sup>68</sup>Ga-DOTANOC sur la prise en charge des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques : étude prospective, multicentrique

Promoteur : Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille 80 rue Brochier

*Investigateur* : Dr David Taïeb  
*coordonnateur* : Service Central de Biophysique et de Médecine Nucléaire,  
CHU Timone - CERIMED, Marseille



CONFIDENTIEL

Etude de phase III randomisée de radiothérapie adjuvante vectorisée avec In111-pentetrotide chez des patients après chirurgie de résection complète des métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines digestives.

### SYNOPSIS TERAVECT D13- 2

N° Eudract : 2014-002325-35

**Promoteur:** GERCOR  
Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie  
151 rue du Faubourg St Antoine  
75011 PARIS - FRANCE

**Contact Médical:** Dr Benoist CHIBAUDEL  
Tel.: +33 (0)1 47 59 19 23  
benoist.chibaudel@ihfb.org

**Investigateur Coordonnateur:** Pr Rachida LEBTAHI  
Hôpital Beaujon – médecine nucléaire

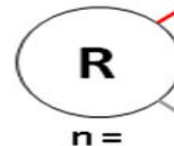
## « PHRC 2007 » Oclurandom

TNE pancréas bien différenciée / progressive

### Phase III

Efficacité d'une radiothérapie métabolique à base de Lutétium

> *LI (après chimio)*  
Fixant à  
*Ibctérosan*



177 Lu - octréotate

Sunitinib

Coord : E. Baudin

# « Take Home messages »

1. la Médecine Nucléaire est aujourd'hui en mesure d'apporter une contribution majeure à la prise en charge des TNE, au travers d'une approche "théranostique",
2. plusieurs options (imagerie au  $^{68}\text{Ga}$ , traitement au  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{90}\text{Y}$  ou  $^{111}\text{In}$ ) ont déjà été intégrées aux recommandations de prise en charge (TNCD) – et sont disponibles au travers d'Autorisations Temporaires d'Utilisation et/ou de PHRC, en attendant les AMM,
3. la pratique et les essais cliniques permettront de préciser la place de chaque traitement en fonction du profil patient et des objectifs même du traitement.

# *Contributions de la Médecine Nucléaire à la prise en charge des TNE*

## Discussion



# *Contributions de la Médecine Nucléaire à la prise en charge des TNE*

## Back-ups



# Carte des centres offrant la thérapie par Lutathéra en ATU (cohorte et/ou Nominative) ou PHRC au 15/05

Centres utilisant l'ATU au 15/05/2016



Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole.



Institut Gustave Roussy - Villejuif.



Hôpital Beaujon - AHPH, Clichy



Hospices Civils de Lyon.



Centre Jean Perrin -Clermont-Ferrand



Hôpital de la Timone - Marseille



CHU de Bordeaux - Pessac



Hôtel-Dieu



CHU de Grenoble





# # patients traités / Centre

(au 15/5/2015)

	ATU de Cohorte	ATU Nominative	PHRC OCLURANDOM*	Total
IUCT Toulouse	15	7		<b>22</b>
Beaujon - Clichy	10	10		<b>20</b>
Hospices Civils - Lyon	12	2		<b>14</b>
Institut Gustave Roussy	2	3	1	<b>6</b>
Hôpital La Timone - Marseille		2		<b>2</b>
CHU de Nantes	2		1	<b>3</b>
CHU Bordeaux-Pessac	1		3	<b>2</b>
CJP – Clermont-Ferrand	1			<b>1</b>
CHU de Grenoble	1			<b>1</b>
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>24</b>	<b>5</b>	<b>73</b>

(\*) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02230176 – figures only include patients randomized in the Lutathera arm.

# Tumeurs neuro endocrines digestives

NB petites séries

TNE originaires de  
l'intestin moyen  
(iléon, appendice)

TNE duodéno-  
pancréatiques  
ou rectales

**FDOPA > SRS**

FDG non informatif

FDOPA = ou > analogues SMS en TEP

**FDOPA < SRS**

FDOPA < analogues de la sms en TEP

NB

- FDG peut être positif dans les TNE de bas grade
- Cas très particulier des hyperinsulinismes néo-nataux où la TEP FDOPA est l'examen de référence pour faire la différence entre forme focale et forme diffuse

## THESAURUS DE BONNES PRATIQUES EN CANCEROLOGIE DIGESTIVE : TUMEURS ENDOCRINES DIGESTIVES ET PANCREATIQUES

### II. Explorations préthérapeutiques des tumeurs endocrines digestives

Les explorations suivantes ne s'appliquent pas aux tumeurs ayant été d'emblée réséquées en totalité pour lesquelles le risque de récurrence est nul: tumeurs endocrines appendiculaires et rectales quand elles sont bien différenciées et  $\leq 1$  cm.

#### 1) Examens morphologiques initiaux

##### Références

Echographie abdominale

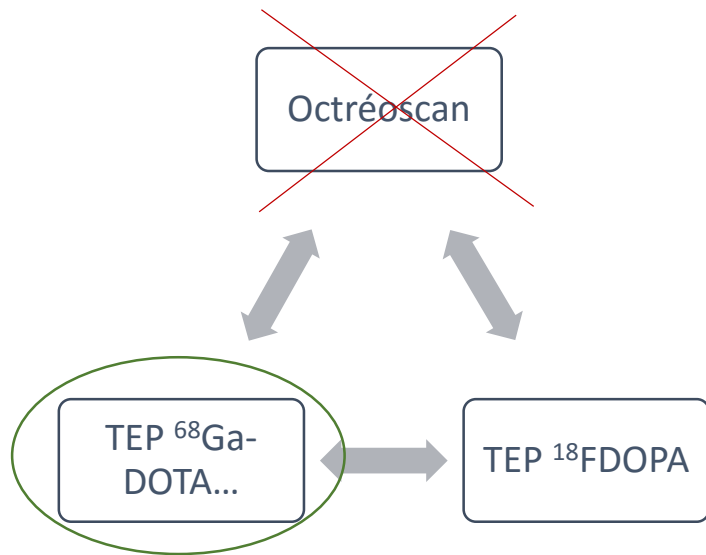
Scanographie abdomino-pelvienne

Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan®)

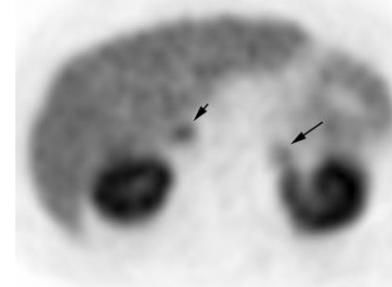
Echoendoscopie pour les tumeurs de siège gastrique, duodénal, pancréatique ou rectal

Echographie cardiaque en cas de syndrome carcinoïde

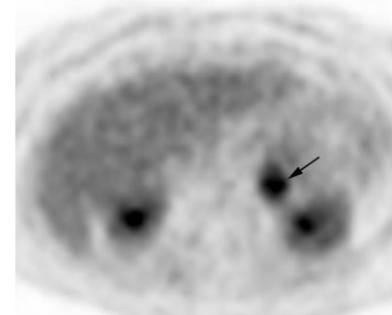
**Has been !  
IRM de dif  
Traceurs TEP**



•TDM



•TEP Ga DOTATATE



•TEP FDOPA

- Avenir:
- Octréoscan remplacé par la TEP au <sup>68</sup>Ga-SS analogues
- radiotraceurs TEP de <sup>68</sup>Ga (DOTATOC, DOTANOC, DOTATATE)? **Thérapeutique...**
- TEP <sup>18</sup>FDOPA > TEP <sup>68</sup>Ga-DOTATATE :
- Phéochromocytomes
- TNE iléales



02:14:08  
jS

18 May 04



## Vidéocapsule du grêle

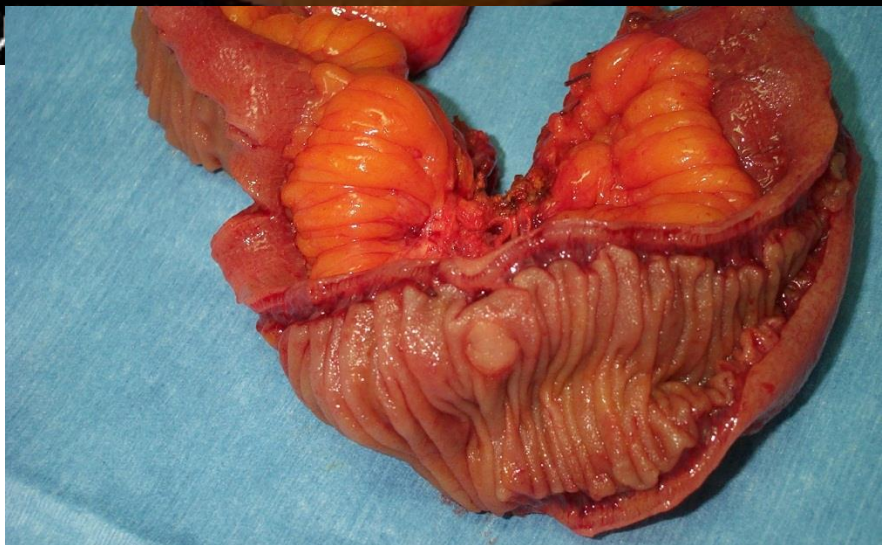
Attention au risque d'occlusion.  
A faire après un entéroscanner !

02:14:42  
jS

18 May 04



GIU

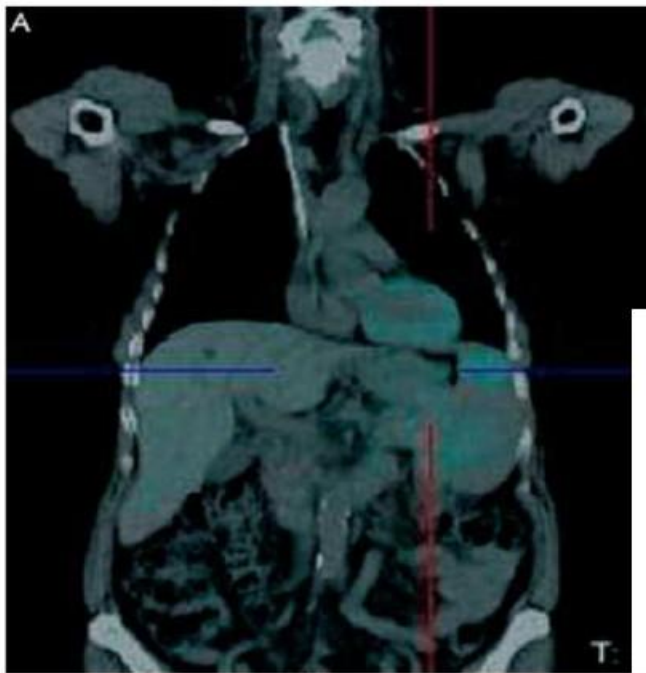


GIVEN(R)

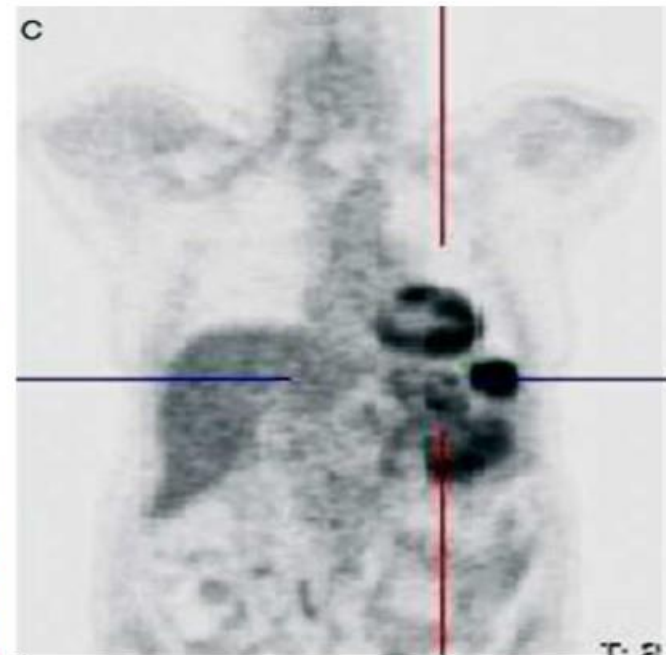
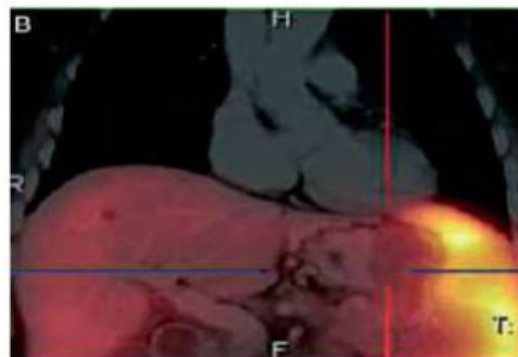
# <sup>18</sup>FDG et TED

## 1. Pronostic

## 2. Evaluation de la response thérapies ciblées



**SST neg**



**FDG pos.**

G. Cadiot et al 2015



# TEP/TDM DOTATOC > SRS

***Kowalski et al. Mol Imaging Biol 2003***

***Buchmann I et al. Eur J Nucl Med 2007***

***Gabriel et al. J Nucl Med 2007***



Patient non à jeun

Acquisition TEP/TDM 45 minutes à 1 heure après injection

# Un standard de pratique Européen

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010) 37:2004–2010  
DOI 10.1007/s00259-010-1512-3

## GUIDELINES

### **Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-conjugated peptides: $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC, $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC, $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE**

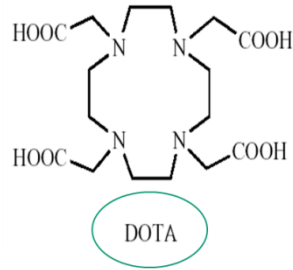
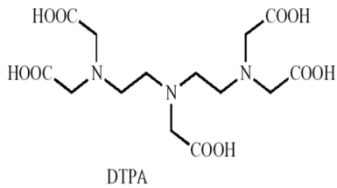
**Irene Virgolini • Valentina Ambrosini • Jamshed B. Bomanji • Richard P. Baum • Stefano Fanti • Michael Gabriel • Nikolaos D. Papathanasiou • Giovanna Pepe • Wim Oyen • Clemens De Cristoforo • Arturo Chiti**

Gallium-68 (demi-vie : 68 min) :

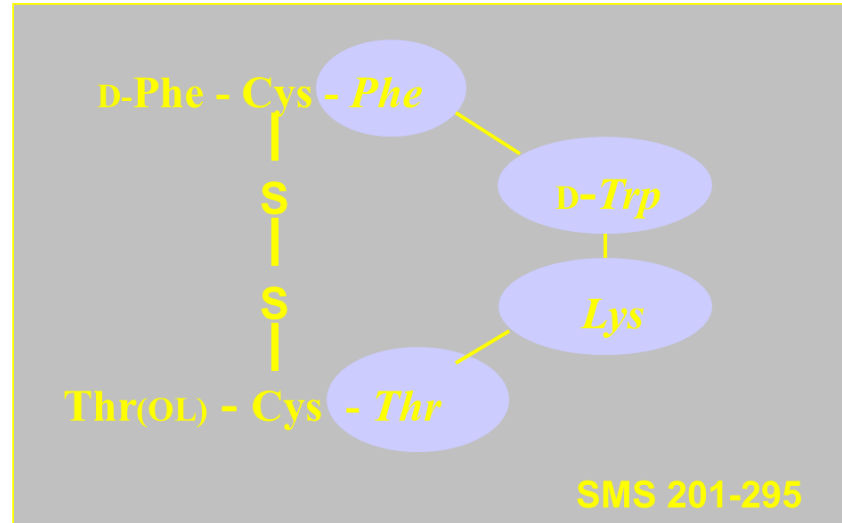
**produit de générateur** (Germanium-68, demi-vie : 270 jours)

**GENERATEUR = DISPONIBLE A LA MAISON !**

# OCTREOTIDE



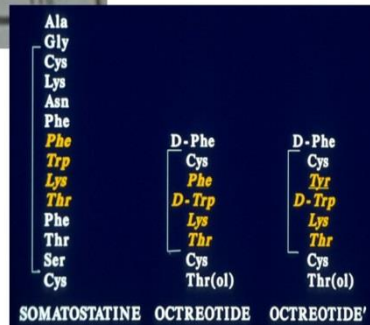
Structures du DTPA et du DOTA



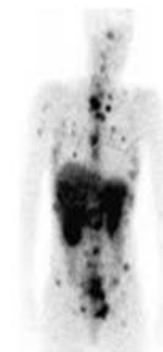
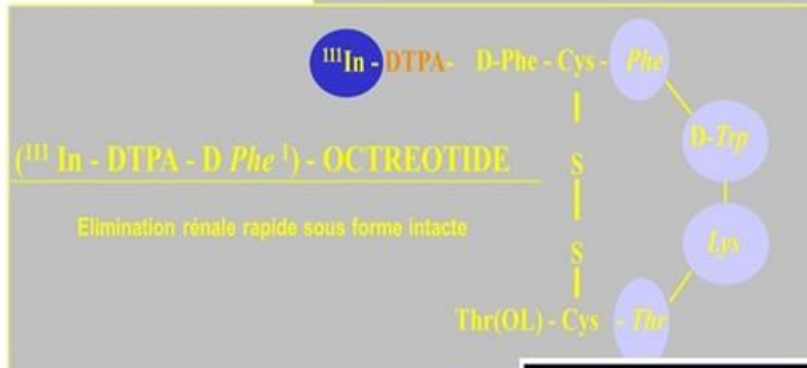
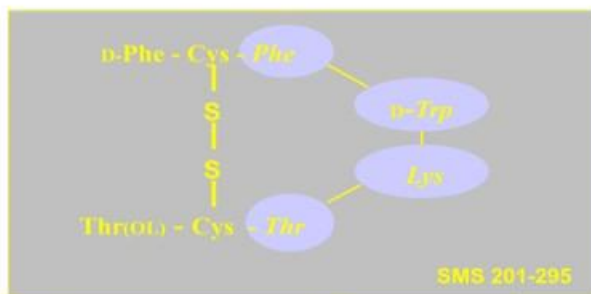
Compound	RI	R2
DOTA-OC	Phe	Thr(ol)
DOTA-TOC	Tyr	Thr(ol)
DOTA-TATE	Tyr	Thr
DOTA-NOC	Nal-1	Thr(ol)
DOTA-NOC-ATE	Nal-1	Thr
DOTA-BOC	BzThi	Thr(ol)
DOTA-BOC-ATE	BzThi	Thr

T 1/2 45 à 70 fois plus longue que la somatostatine .

Inhibe plus la sécrétion de GH que celle de Glucagon et d'Insuline



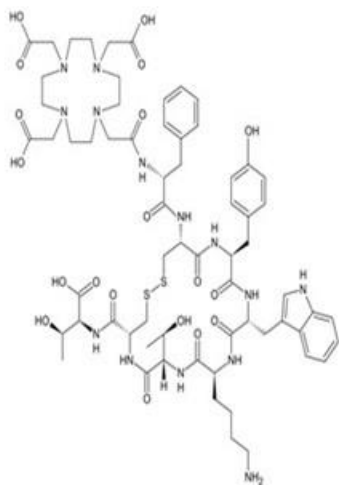
# OCTREOTIDE



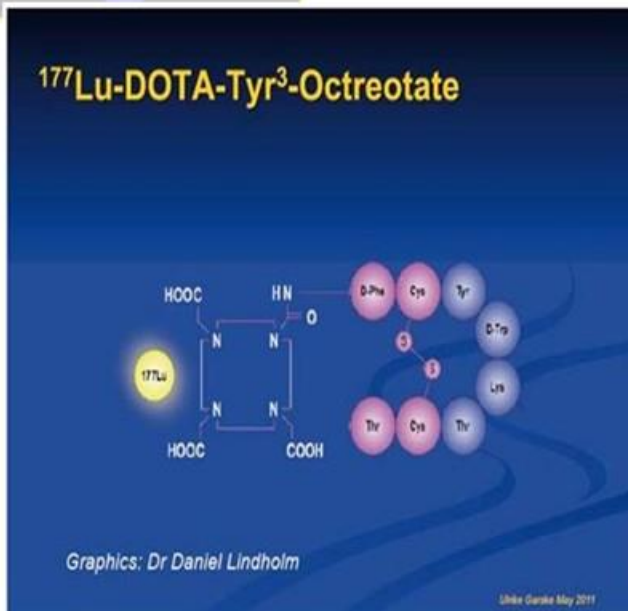
<sup>111</sup>In-DTPA-octreotide



<sup>64</sup>Cu-DOTATATE



DOTA-(Tyr<sup>3</sup>)-octreotate



With courtesy from Ulrike Garske

# Facteurs pronostiques : *les classiques* !

**Table 3. Significant Factors Predicting Disease-Specific Survival in Patients (n = 310)**

Factor	No. of Patients	Survival (months)	P
<b>Treatment outcome</b>			
PD	61	11	< .001
SD	107	> 48	
Remission	142	> 48	
<b>Liver involvement</b>			
Extensive	85	25	< .001
Moderate	191	> 48	
None	34	> 48	
<b>KPS ≤ 70</b>			
Yes	39	16	.001
No	271	> 48	
<b>Baseline weight loss</b>			
Yes	75	30	.001
No	235	> 48	
<b>Presence of bone metastases</b>			
Yes	68	37	.004
No	242	> 48	
<b>Tumor type gastrinoma/insulinoma/VIPoma</b>			
Yes	19	33	.04
No	291	> 48	

NOTE. Significance levels pertain to Cox regression with analysis of more factors than are listed in the Table, and which are listed in Table 1 and are marked with an asterisk.

Abbreviations: PD, progressive disease; SD, stable disease; KPS, Karnofsky performance status; VIPoma, vasoactive intestinal peptide-secreting tumor.

# Protocoles d'acquisition recommandés

---

	Carbidopa premedication	Early acquisition	Delayed acquisition (whole body)
Paragangliomas/phaeochromocytomas	No	No	45–90 min
Midgut carcinoids	No	10 min (centred over the abdomen)	45–90 min
Congenital hyperinsulinism	No	10 min (centered over the abdomen)	No
HH (hyperinsulinemic Hypoglycaemia) in adults	Yes	5 min (centered over the abdomen)	20–30 min post-injection
Pancreatic NET (except hyperinsulinism)	Yes	5 min (centered over the abdomen)	20–30 min
Medullary thyroid carcinoma	No	10 min (centered over the neck and upper mediastinum)	20–30 min

---

## Renal accumulation of [ $^{111}\text{In}$ ]DOTATOC in rats: influence of inhibitors of the organic ion transport and diuretics

A. R. Stahl • B. Wagner • T. Boethko • M. Perutka •  
H. J. Wester • M. Essler • U. Heemann • M. Schwaiger •  
J. Lutz

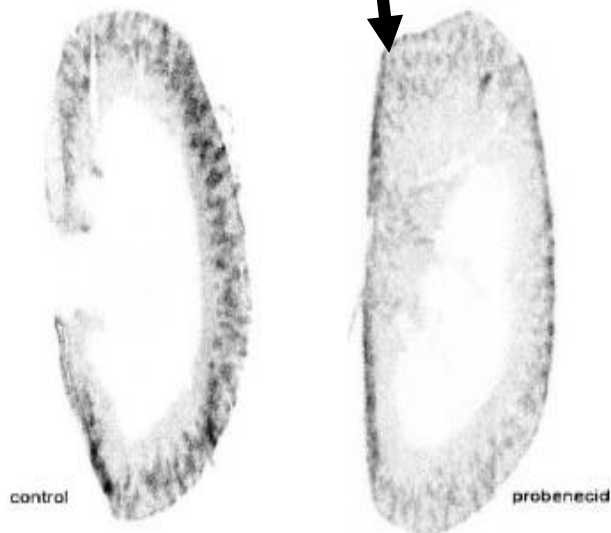
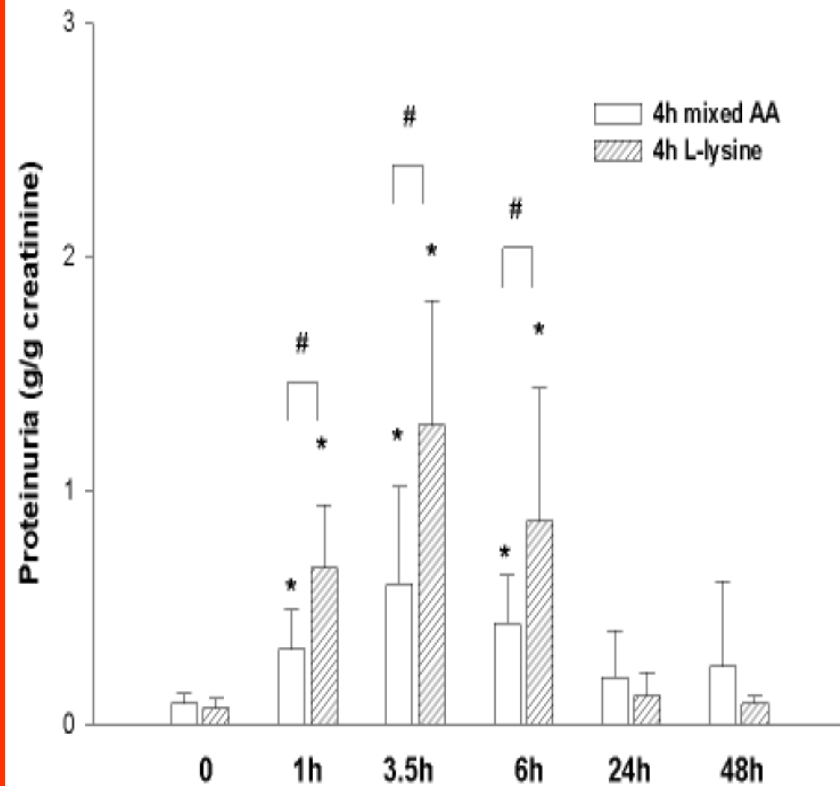


Fig. 2 Autoradiographic image of a control kidney (*left*) and a kidney under probenecid (*right*). Note the somewhat reduced cortical accumulation under probenecid at 2 hours post injection

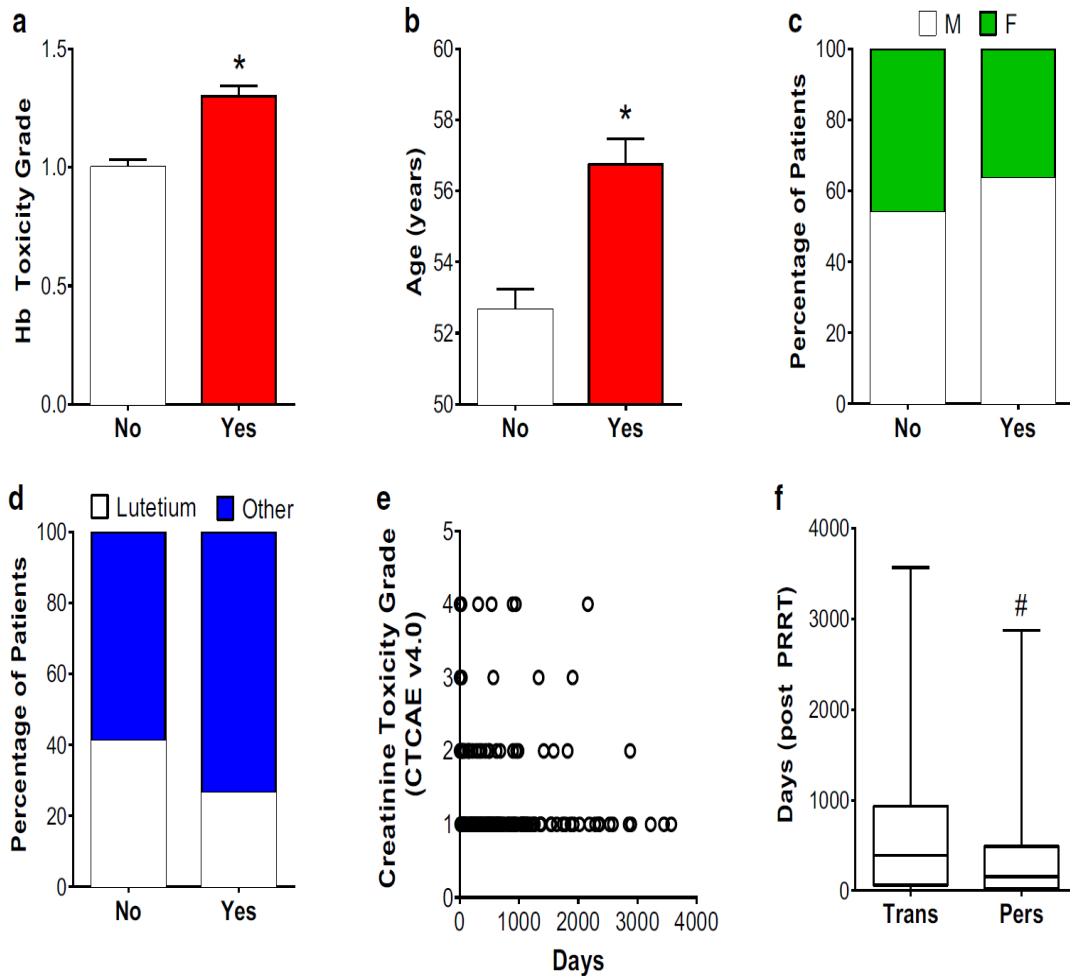


Fig. 3 Autoradiographic image of a control kidney (*left*) and a kidney under furosemide (*right*). Note the somewhat enhanced medullary accumulation under furosemide at 3 h post injection

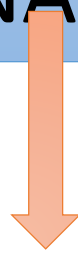




**Fig. 2.** Mean ( $\pm$ SD) proteinuria (expressed as g/g creatinine to take dilution effects into account) at baseline and in fractionated urine collections obtained at 0–1, 1–3.5, 3.5–6, 6–24 and 24–48 h post-infusion in the same six patients receiving a 4 h infusion of either mixed AAs (open bars) or L-lysine (striped bars). #Statistically significant difference between the two regimens ( $P < 0.05$ ). \*Statistically significant vs baseline ( $P < 0.05$ ).



CRITERES  
PREDICTIFS DE  
TOXICITE  
RENALE ?



Anémie  
Age

**Fig. 2** Risk factors and codependent clinical features associated with development of nephrotoxicity following PRRT treatment. A higher Hb grade (a) and older age (b) as well as male gender (c) were all positively linked. <sup>177</sup>Lu treatment was negatively related to the development of disease (d). The creatinine grade was not related to PRRT exposure (e) but patients who developed nephrotoxicity had a significantly lower time

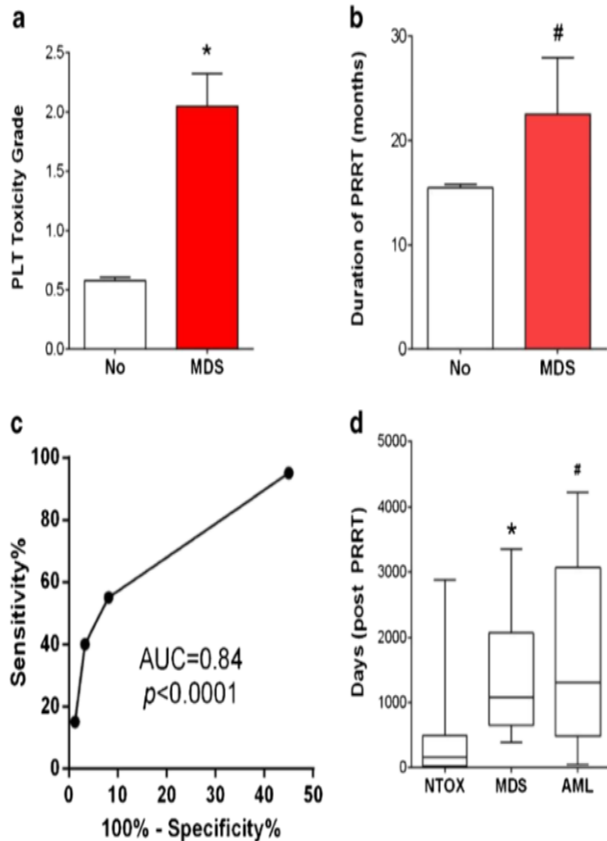
of exposure to radiation (f). The data are presented as means±SEM (\**p*<0.0001 vs. no nephrotoxicity, #*p*<0.01 vs. transient nephrotoxicity; two-tailed Mann-Whitney *U* test). *No* No nephrotoxicity, *Yes* development of any nephrotoxicity, *M* male, *F* female, *Other* <sup>177</sup>Lu+<sup>90</sup>Y treatment and <sup>90</sup>Y treatment, *PERS* persistent nephrotoxicity, *TRANS* transient nephrotoxicity

# CRITERES PREDICTIFS DE MDS ou LA?

Fig. 7 Clinical parameters associated with MDS

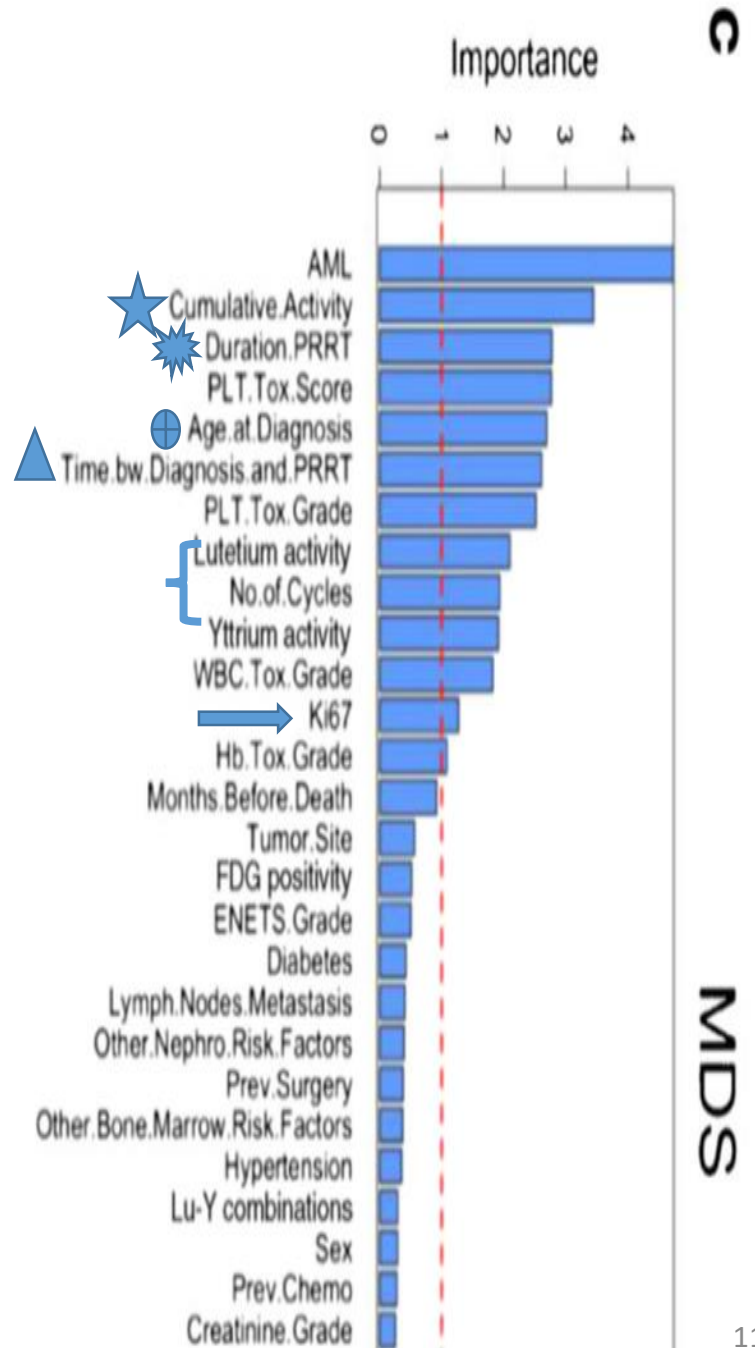
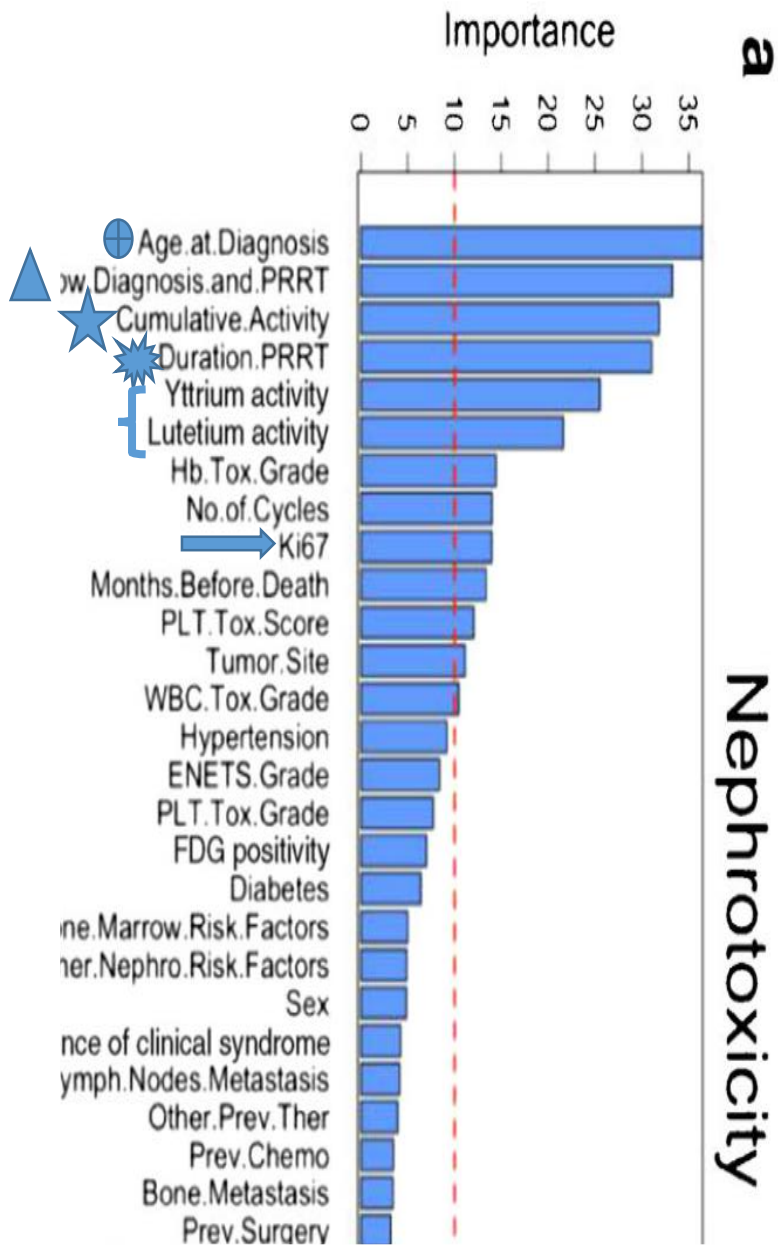
	MDS (n=19)		AL (n=8)	
	Coefficient	Significance	Coefficient	Significance
<b>Risk factors</b>				
Previous chemotherapy	-0.194	<0.0001	-0.15	0.001
Previous radiotherapy	0.004	0.908	0.034	0.333
Other previous therapies	-0.033	0.342	-0.071	0.43
Other bone marrow risk factors	0.184	<0.0001	0.152	0.001
<b>Independent associations</b>				
<sup>77</sup> Lu treatment	0.040	0.503	-0.003	0.961
<sup>177</sup> Lu+ <sup>90</sup> Y treatment	0.044	0.335	-0.013	0.785
Cumulative activity	-0.009	0.907	0.022	0.792
Number of cycles	0.073	0.209	-0.046	0.441
Hb toxicity grade	0.055	0.148	0.011	0.785
WBC toxicity grade	0.046	0.259	0.036	0.389
PLT toxicity grade	0.141	0.01	0.124	0.028
PLT toxicity score	0.106	0.068	0.035	0.581

Fig. 3 Clinical variables associated with the development of MDS and AL following PRRT treatment. A higher PLT grade (a) and longer duration of treatment (b) were both positively linked. The receiver operating characteristic curve (c) indicated that PLT grade may have utility as a marker of MDS (AUC 0.84,  $p < 0.0001$ ). Development of either MDS or AL occurred at a significantly later time point than persistent nephrotoxicity (d). The data are presented as means  $\pm$  SEM ( $^*p < 0.0001$  vs. no MDS and NTOX,  $^{\#}p < 0.01$  vs. no MDS and NTOX; two-tailed Mann-Whitney *U* test) No No MDS, NTOX nephrotoxicity

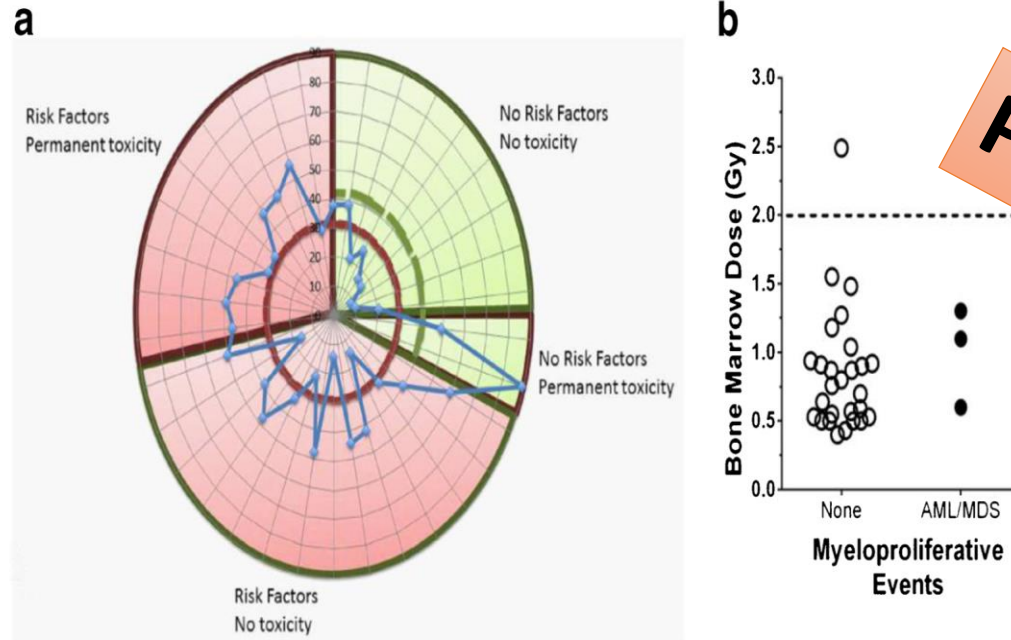


CT  
Infiltration  
Thrombopénie G4 \*

\* Pour MDS uniquement



# La dosimétrie peut elle être utile ?

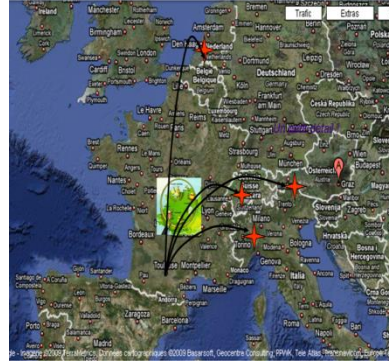


**Fig. 4** Relationships among risk factors (*red background*), cumulative kidney BED (*blue points*) and permanent renal toxicity (*red circle*) in the 34 patients with dosimetric estimates (**a**). Unless very high doses to the kidneys are administered, there is a grey zone of unpredictable outcome around the threshold (*red and green circles* thresholds for risk factors and absence of risk factors, respectively), in which neither the presence of risk

factors nor exceeding the threshold is invariably associated with toxicity. However, risk factors were confirmed to be a discriminant, as they are more frequently associated with toxicity. **b** There is no correlation between the cumulative absorbed dose to the bone marrow and the occurrence of myeloproliferative events (*dotted line 2-Gy* threshold considered for bone marrow toxicity)

# LES DEBUTS FRANCAIS :

## ACTIVITE EXTERNALISEE DES 2005



RCP recours TE GEP \*

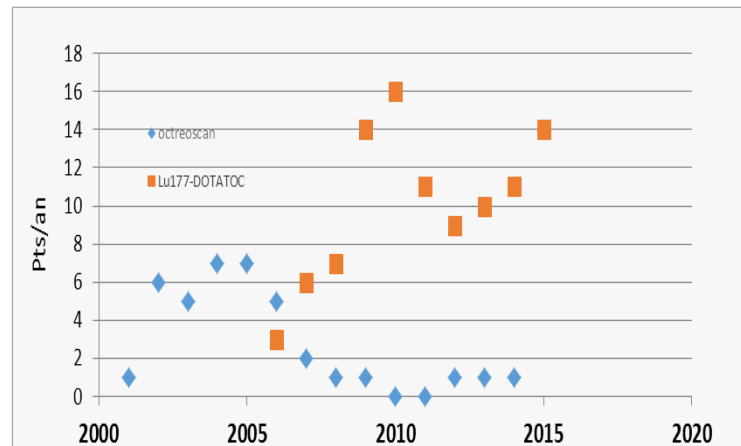
<sup>177</sup>Lu-PRRT

### 97 séquences de traitement depuis 2006

9 pts à Rotterdam, : Erasmus MC de Pr Krenning  
 22 pts à Innsbruck, : Institut Médicale d'Innsbruck de Pr Virgolini  
 66 pts à Bâle, : Hôpital universitaire de Basel de Pr Wild

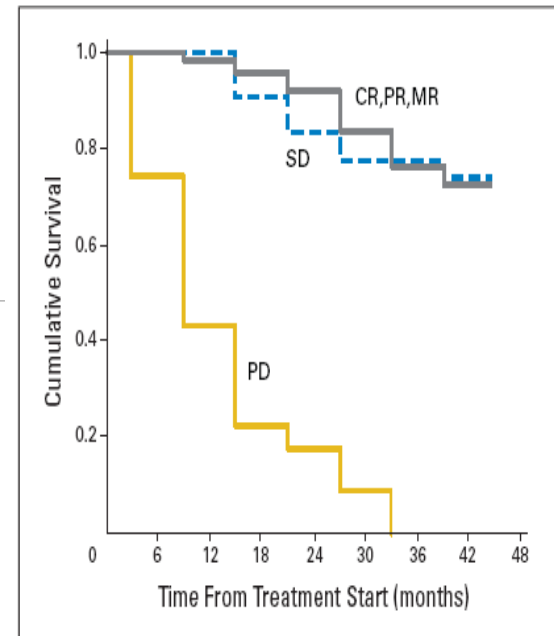
In House  
2015

- Phase III MidGut Neter study (Fr. Coord.)
- PHRC Pancréas Occlurandom
- ATU cohorte et nominative



# Effacité du traitement $^{177}\text{Lu}$ -octréotate

Rémission complète :	2%
Rémission partiel:	28%
Réponse tumorale mineure : (diminution taille 25% and 50%)	16%
<b>Donc taux de réponse tumorale objective:</b>	<b>46%</b>
Maladie stable:	35%
Maladie progressive:	19%





# Facteurs pronostiques : les spécifiques !

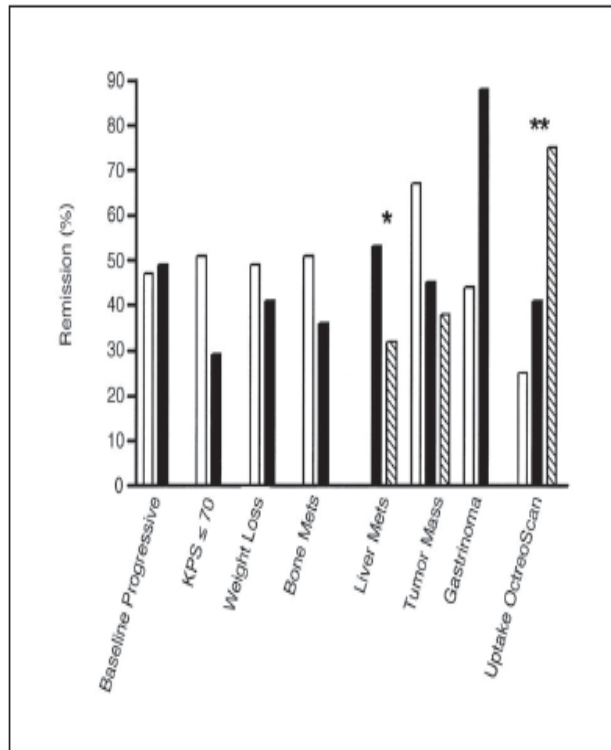
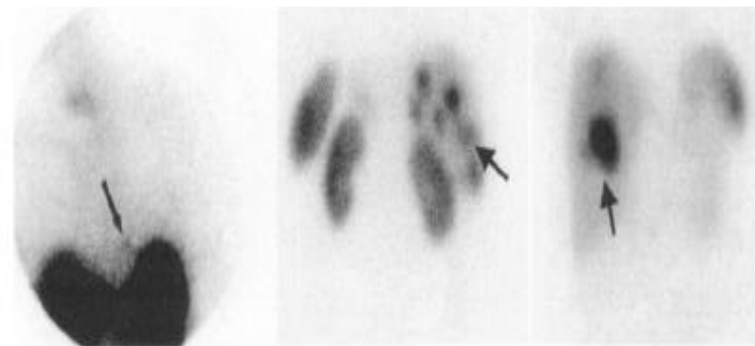


Fig 5. Analysis of factors that may predict tumor remission (minor response, partial remission, or complete remission). (\*)  $P < .05$ ; (\*\*)  $P < .01$ , logistic regression. KPS, Karnofsky performance score.

*Kwekkeboom et al. J Clin Oncol 23:2754-2762.*



ANT thorax  
SRS-grade 2

POST abdomen  
SRS-grade 3

ANT abdomen  
SRS-grade 4

