

18-21 mai 2017
La Cité-Nantes



3^{es} JFMN

Journées
Francophones de
Médecine Nucléaire

Nouvelles approches théranostiques pour les méningiomes

Eric Guedj

Service Central de Biophysique et Médecine Nucléaire & DHU-Imaging, CHU Timone, Marseille

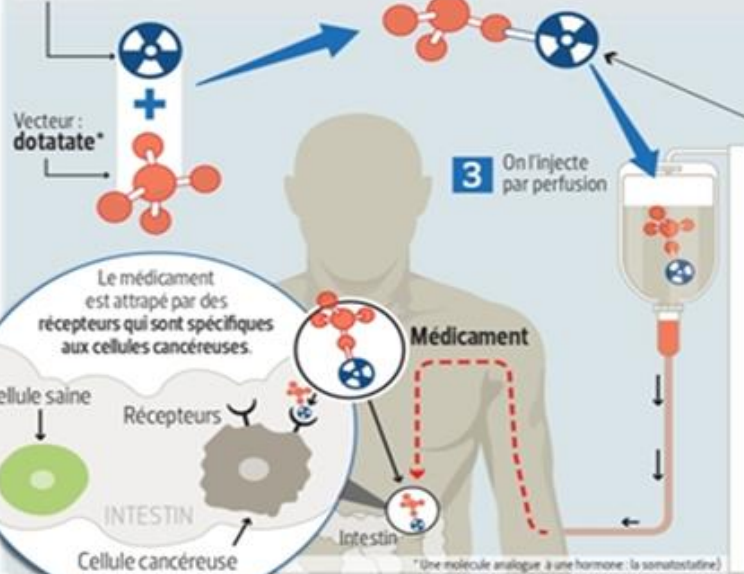


Attaquer les tumeurs de l'intérieur grâce à la radioactivité

LE PRINCIPE D'ACTION DU LUTATHERA

- 1 On accroche un élément radioactif à un vecteur (molécule)
- 2 Cela donne un médicament, le Lutathera

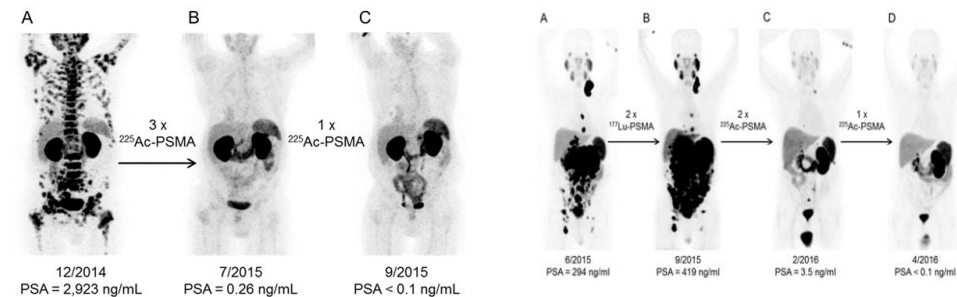
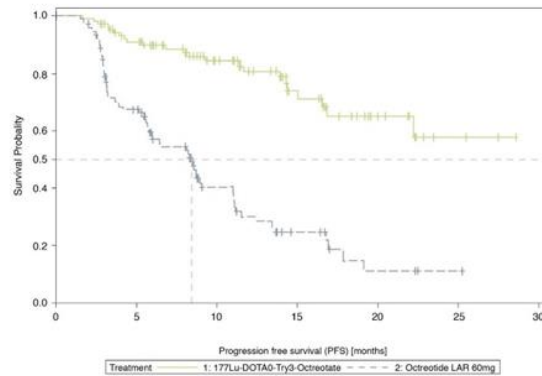
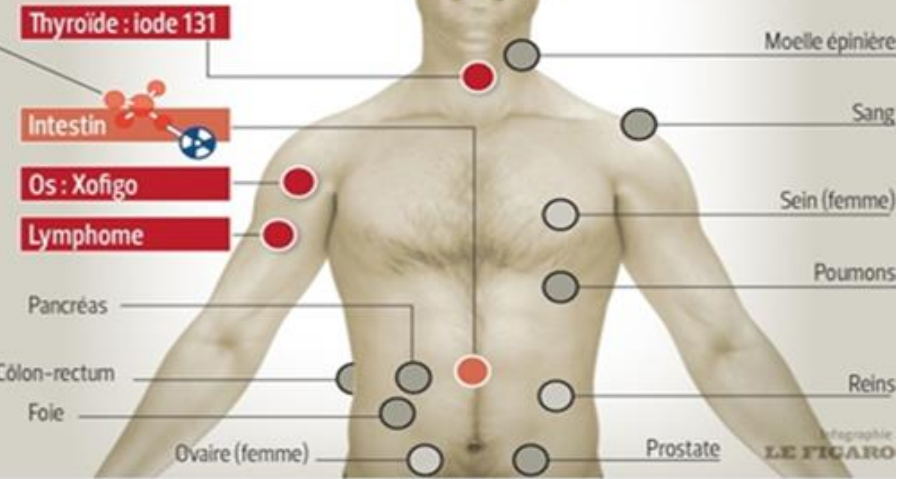
Lutétium 177 (^{177}Lu)



ESSAI D'AUTRES TYPES DE RADIOTHÉRAPIE INTERNE

ESSAI CLINIQUE :

- PHASE I (évaluation de la toxicité)
- PHASE II (test d'efficacité de la molécule)
- PHASE III (étude pivot avant l'autorisation de mise sur le marché)
- Déjà autorisé



225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

J Nucl Med. 2016 Dec;57(12):1941-1944

*^{177}Lu -Dotatate Improves Progression-Free Survival in Patients with Midgut Neuroendocrine Tumours: Results of the Phase III **NETTER-1** Trial*
N Engl J Med 2017; 376:125-135

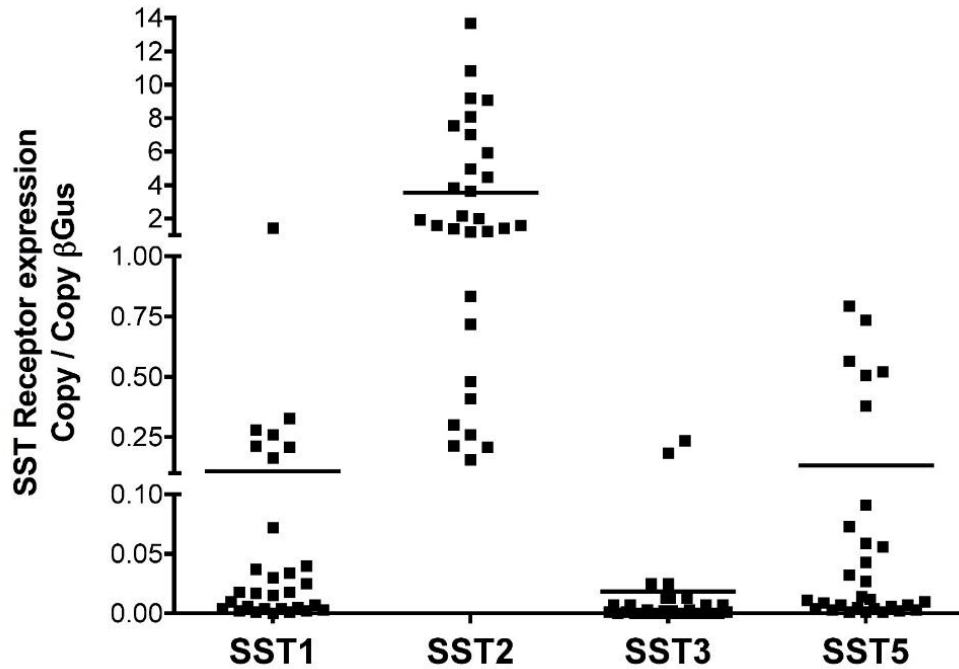
Radiothérapie interne vectorisée pour tumeurs intracrâniennes ?

- Irradiation continue à bas débit de dose
- Ciblage de l'hétérogénéité tumorale
- Préservation critique du tissu sain environnant (*localisations complexes d'abord chirurgical difficile, ou sur résidu après chirurgie partielle ?*)
- Lésions intracrâniennes multiples, voire métastatiques ?

La problématique clinique des méningiomes

- Tumeurs intracrâniennes épidurales
- Tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes après 35 ans
- Grades II et III: 20% des méningiomes
- Plus de 40% de récurrence sur les grades II
- Survie médiane à 3 ans pour les grades III
- Méningiomes multiples & NF2
- Méningiomes métastatiques
- Morbidité chirurgicale pour localisations complexes de la base du crâne (*surtout s'agissant de tumeurs bénignes*)
- Echecs de la chirurgie/radiothérapie (*pas de trt de référence*)

L'expression des récepteurs SST dans le méningiome



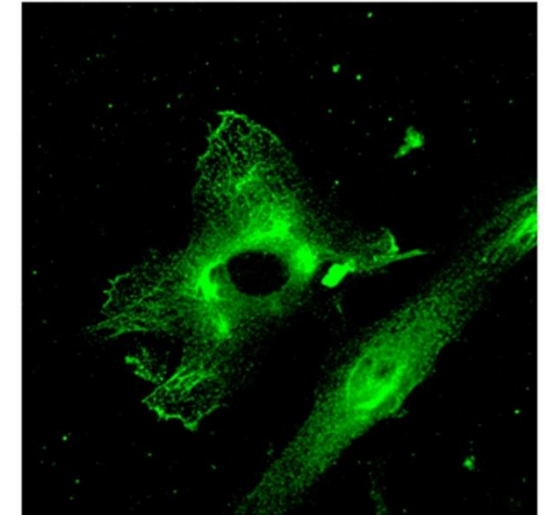
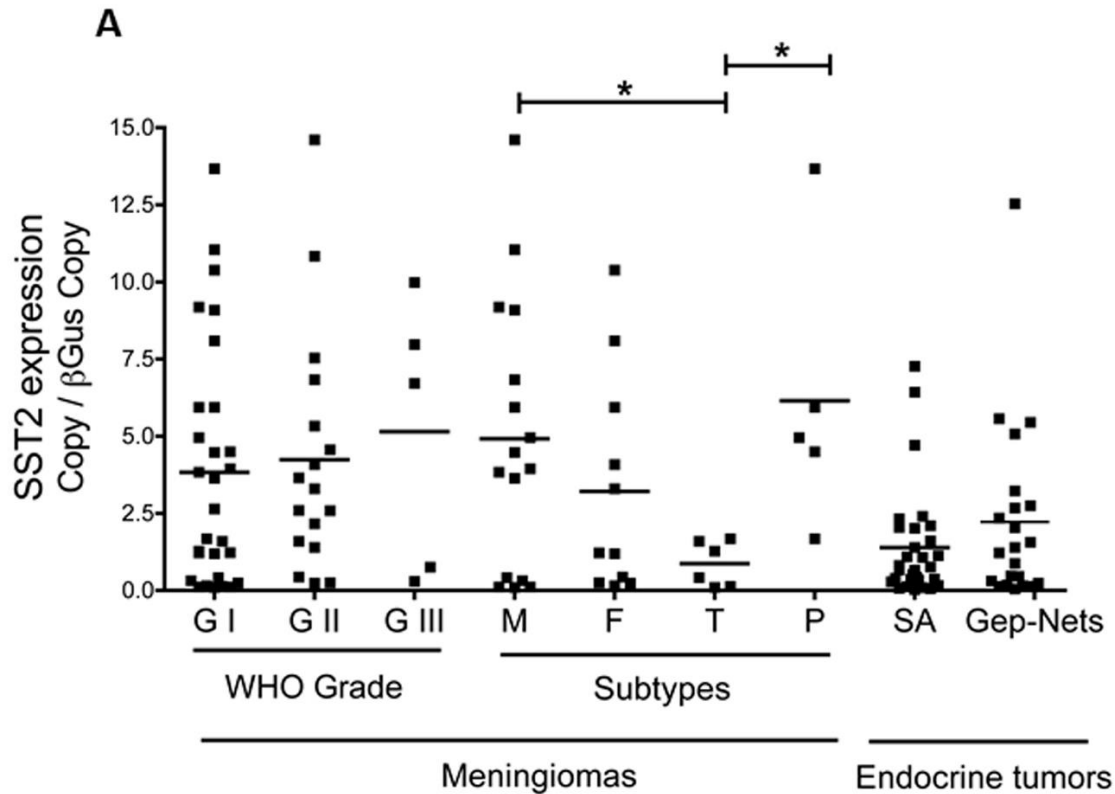
SST	Significant expression ≥ 0.01	High expression ≥ 1	Expression Mean (Copy / Copy β Gus)
SST1	40.5%	8.5%	0.35
SST2	100%	67.5%	4.75
SST3	9.0%	0%	0.02
SST5	35.0%	7.0%	0.44

Graillon et al., J Neurosurg 2016



Study	Graillon <i>et al.</i> 2016	Silva <i>et al.</i> 2015	Agaimy <i>et al.</i> 2014	Barresi <i>et al.</i> 2008	Durand <i>et al.</i> 2008		Arena <i>et al.</i> 2004	Schulz <i>et al.</i> 2000	Dutour <i>et al.</i> 1998
Number of tumors	50	60	68	35	22	26	42	40	20
Method	PCR	IHC	IHC	IHC	IHC	PCR	PCR	IHC	PCR
SST2-R A receptor expression	100%	100%	87%	74%	64%	100%	79%	70%	100%

Une expression élevée des récepteurs SST2



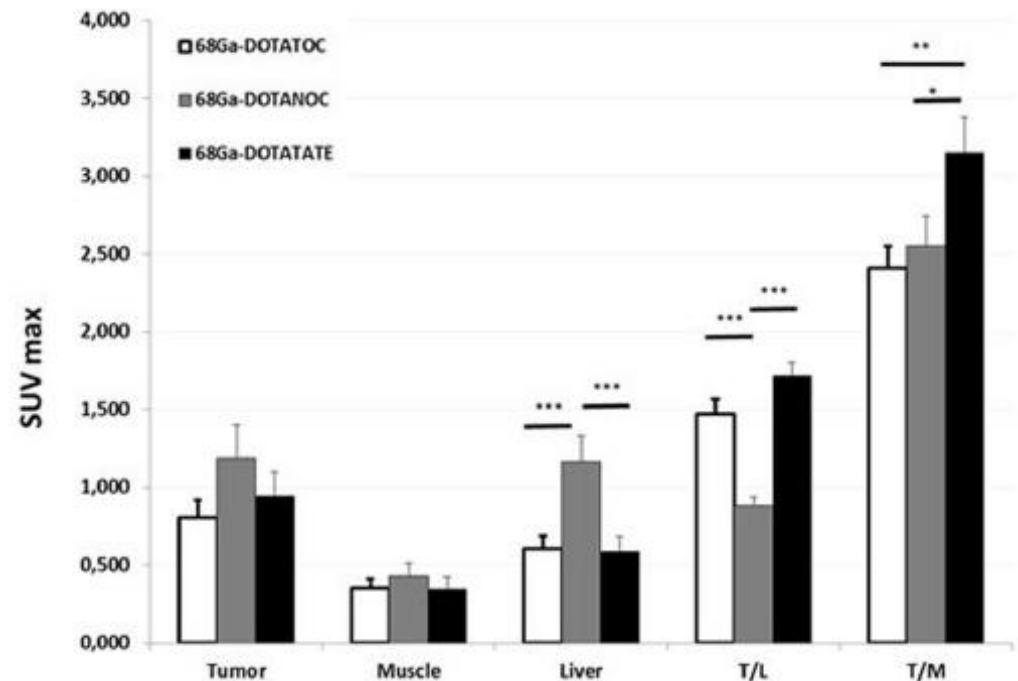
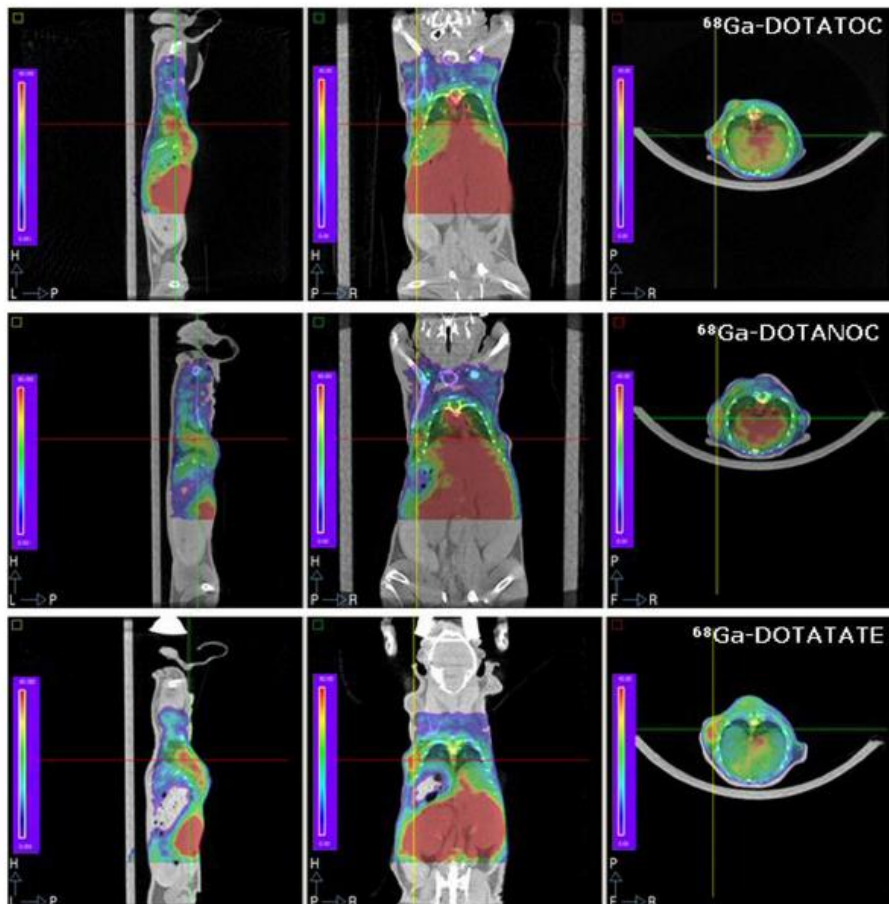
Grailon et al.,
J Neurosurg 2016

Meningiomas: A Comparative Study of ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTANOC and ^{68}Ga -DOTATATE for Molecular Imaging in Mice

María Luisa Soto-Montenegro^{1,2*}, Santiago Peña-Zalbidea¹, Jose María Mateos-Pérez¹, Marta Oteo⁴, Eduardo Romero⁴, Miguel Ángel Morcillo⁴, Manuel Desco^{1,3}

PLOS ONE | www.plosone.org

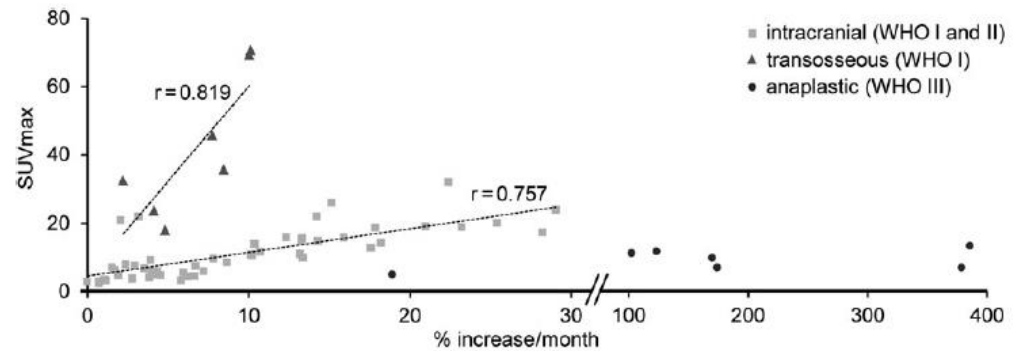
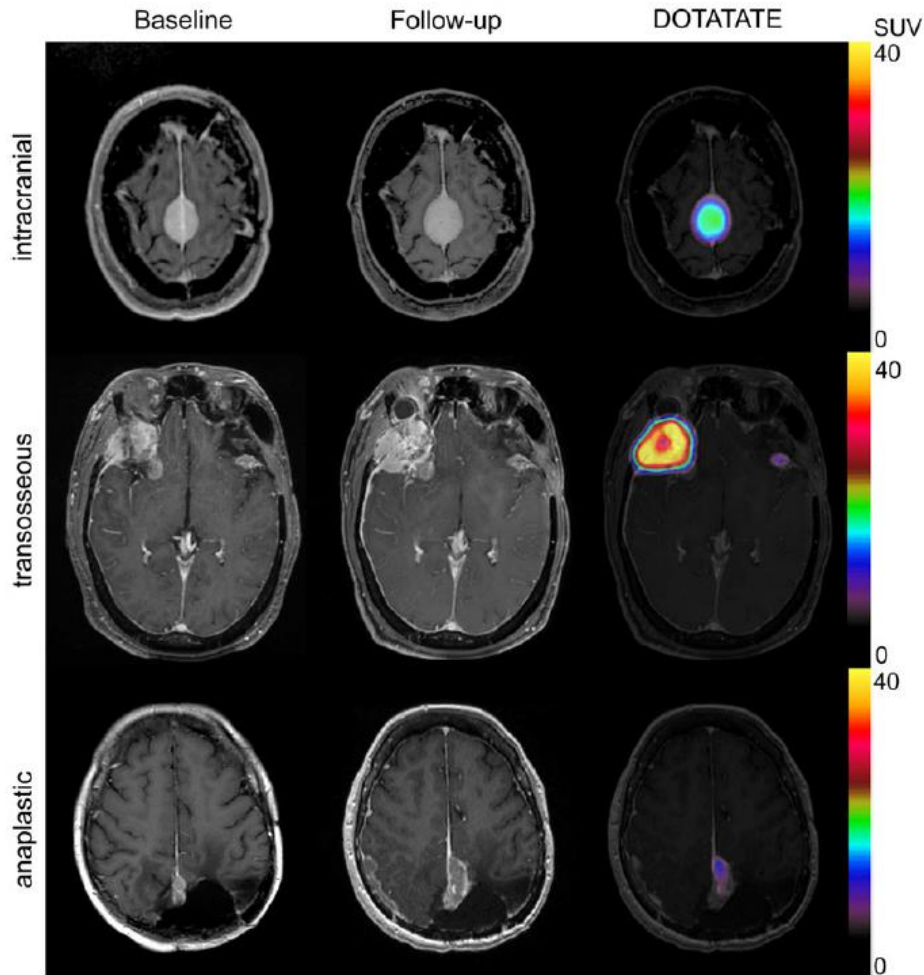
November 2014 | Volume 9 | Issue 11 | e111624



⁶⁸Gallium-DOTATATE PET in meningioma: A reliable predictor of tumor growth rate?

Neuro-Oncology 18(7), 1021-1027, 2016

Michael Sommerauer, Jan-Karl Burkhardt, Karl Frontzek, Elisabeth Rushing, Alfred Buck, Niklaus Krayenbuehl, Michael Weller, Niklaus Schaefer[†], and Felix P. Kuhn[†]



Eur J Nucl Med Mol Imaging (2012) 39:1284-1288
DOI 10.1007/s00259-012-2124-x

SHORT COMMUNICATION

PET SUV correlates with radionuclide uptake in peptide receptor therapy in meningioma

Heribert Hänscheid · Reinhart A. Sweeney ·
Michael Flentje · Andreas K. Buck · Mario Löhr ·
Samuel Samnick · Michael Kreisl · Frederik A. Verburg

Neuro-Oncology

Neuro-Oncology 16(6), 829–840, 2014

doi:10.1093/neuonc/not330

Advance Access date 4 February 2014

Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review

Thomas Kaley, Igor Barani, Marc Chamberlain, Michael McDermott, Katherine Panageas, Jeffrey Raizer, Leland Rogers, David Schiff, Michael Vogelbaum, Damien Weber, and Patrick Wen

Table 8. PFS-6 benchmarks for future studies

PFS Rate	WHO Grade I	WHO Grade II and Grade III
Benchmark	29%	26%
Rate not of interest	<40%	<30%
Rate probably of interest	>50%	>35%

	Seystahl et al., 2016	Gester-Gilliéron et al., 2016	Marincek et al., 2015	Bartolomei et al., 2009	Van Essen et al., 2006	Kreissl et al., 2012
Phase	II	II	II	Cohort study	Cohort study	II
Drug	177LuDOTATATE or 90YDOTATATE	90YDOTATOC	90YDOTATOC or 177Lu DOTATOC	90Y DOTATOC	177Lu OCTREOTATE	RT+ 177LuDOTA octreotate/ide
n	20	15	34	29	5	10
WHO grade I						
n	5 (25%)	12 (80%)	ND	14 (48%)	2	8
BRR	SD 100%	SD 100%		SD 85.7%	SD 2/2	
n Skull Base	ND	10			2	5
BRR		100%			SD 2/2	
GI PFS	PFS6 :100%	PFS6 : 100%		PFS6 :78.6%	ND	
WHO Grade II and III						
n GII	7 (35%)	2	ND	9 (31%)	0	2
BRR	57% SD	1 SD+ 1PD		SD 50% ?		
n GIII	8 (40%)	1	ND	6 (21%)	3	
BRR	13%	1/1 PD		?	PD 3/3	
GII PFS	PFS6 :57%	0/2pts		PFS6 :		
GIII PFS	PFS6 :0%	0/1pt		GII and III: 14.3%		
Global BRR	PD 50% SD 50%	9/15 SD	SD 65.6% PD: 34,4%	SD 66%?		At 12mo: 80% SD; 10% PR; 10% CR
Adverse effects	Hemato 25% grade 3 5% grade 4	Hemato grade>2 33.3% Neuro 2/15 Renal G2 1/15	Hemato : G1 67.6% G2 11.8%; G3 8.8% Renal severe 1/34	Hemato :18 grade1 Renal 1 grade1		

Conclusion & Perspectives

- Les méningiomes sur-expriment le récepteur SST2 de façon au moins aussi intense que les GEP-NET
- Il semble aussi possible de cibler les méningiomes avec des doses délivrées importantes
- Les premiers résultats démontrent une bonne tolérance, avec un intérêt potentiel pour les grades I et II
- Nécessité d'études cliniques bien conduites