

Imagerie & Traitements des Tumeurs Neuroendocrines

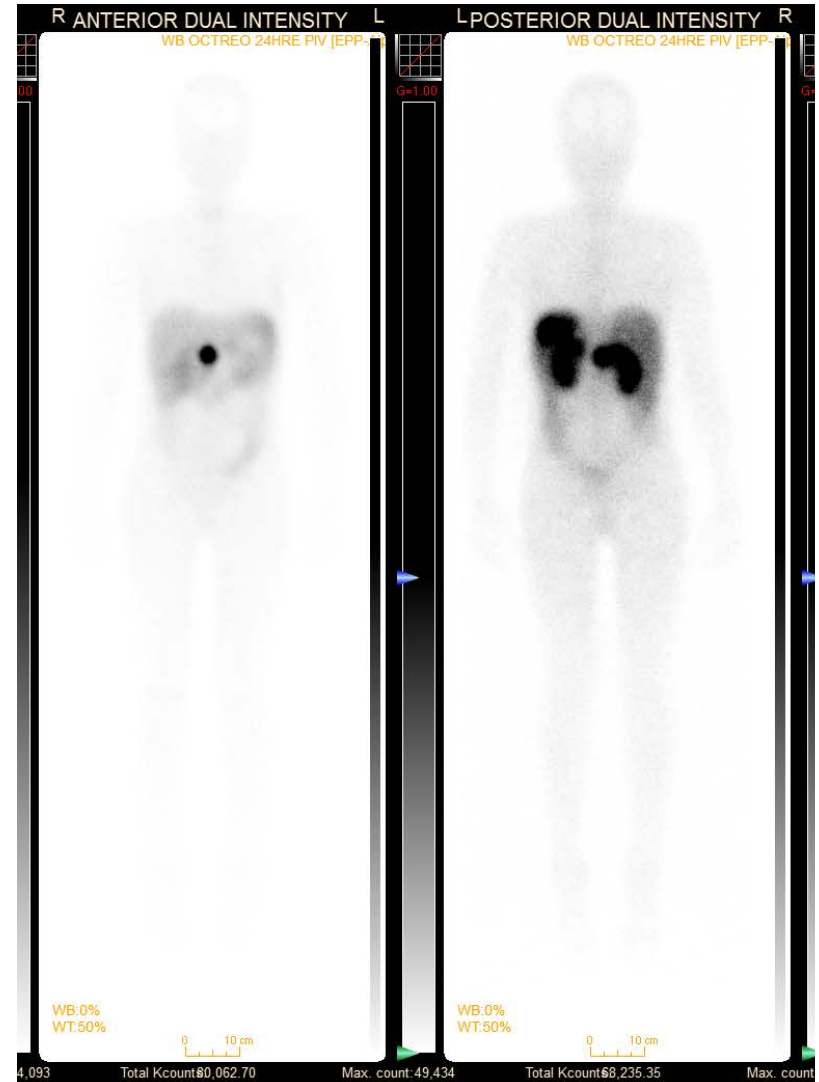
François-A Buteau, Md, FRCPC
Nucléiste CHU de Québec
Professeur clinique Département de Radiologie
et de Médecine nucléaire de l'Université Laval

Conflits d'intérêts

- Aucun

Cas clinique réel

- Discussion avec connaissance
 - Fille de 29 ans
 - TNE pancréas découverte fortuitement
 - Investigations/traitements



Objectifs

- Connaître les examens de médecine nucléaire et leur rôle
 - Bilan d'extension
 - La sélection des patients pour la PRRT
- Le candidat au traitement au Lu177-octréotate
- Mieux connaître le Lu177-octréotate (PRRT) comme option de traitement des tumeurs neuroendocrines
 - Déroulement des traitements
 - Effets secondaires
 - Résultats attendus vs autres options

Plan

- Imagerie
 - Radiologie vs médecine nucléaire
 - Octréoscan
 - TEP-CT au ^{68}Ga -Octréotate
- Traitements radioactifs
 - De l'imagerie au traitement
 - La radioactivité et le cancer
 - Déroulement d'un traitement
 - Effets secondaires et résultats attendus
 - La radioactivité et le public

Tumeurs neuroendocrines (TNE)

- Symptômes non spécifiques
 - Localisation/étendu
 - Production hormonale
 - Site primaire
 - Effet direct
 - Défaillances (insuffisance tricuspидienne)
- Souvent métastatique
 - Non résecable
 - Visée palliative

NET Cancer
If you don't suspect it
You can't detect it



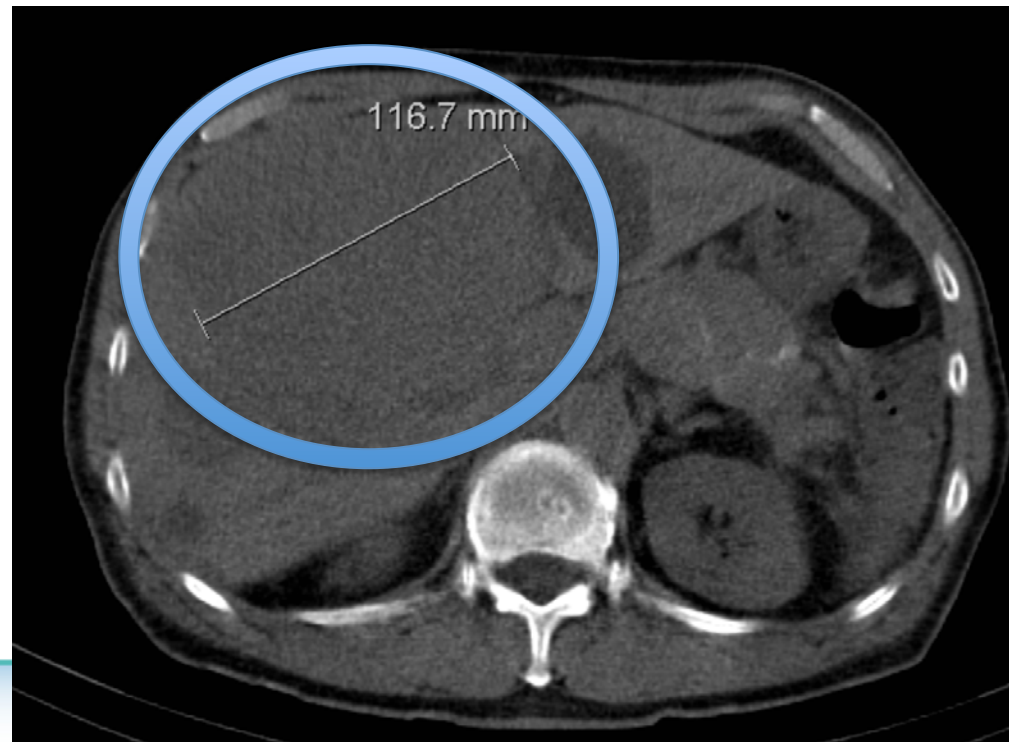
Bilan d'extension

- Choix du meilleur traitement
 - Qu'elle est l'étendue de la maladie?



Tomodensitométrie

- TACO, TDM, CT, Scan
- Reconstruction 3 dimensions
- Densités
- Contraste
 - Iode
- Critères
 - Densité
 - Taille
 - ...



Où est Charlie?



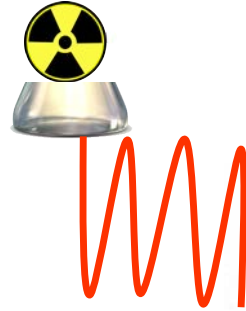
Tumeurs neuroendocrines

- Origine
 - Cellules
 - Produisent hormones
 - Relâche d'hormones
 - Peptides (Petites protéines)
 - Récepteurs surface des cellules
 - 5 types (2 le plus fréquent)

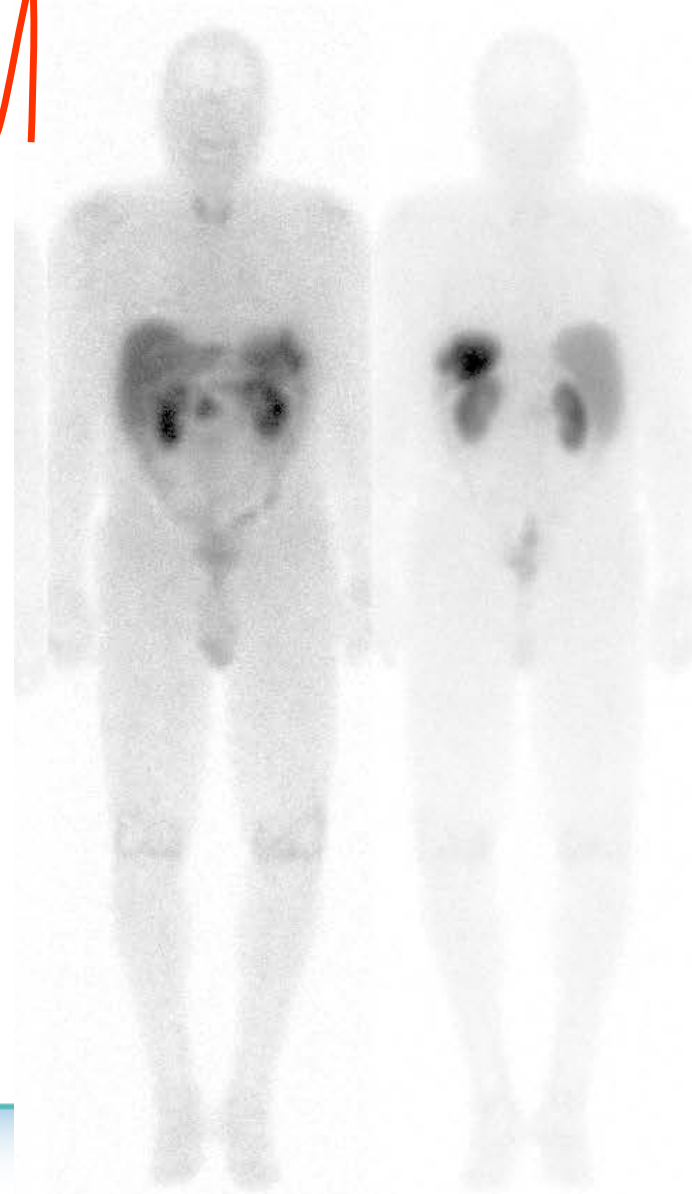


ADN (Instructions)

Octréoscan



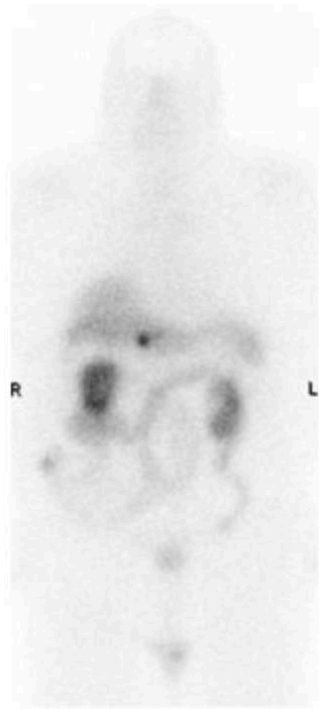
- Peptide modifié
 - Récepteurs SSTR
 - Types 2 et 5
- Injection
 - Images 4h et 24h



Octréoscan

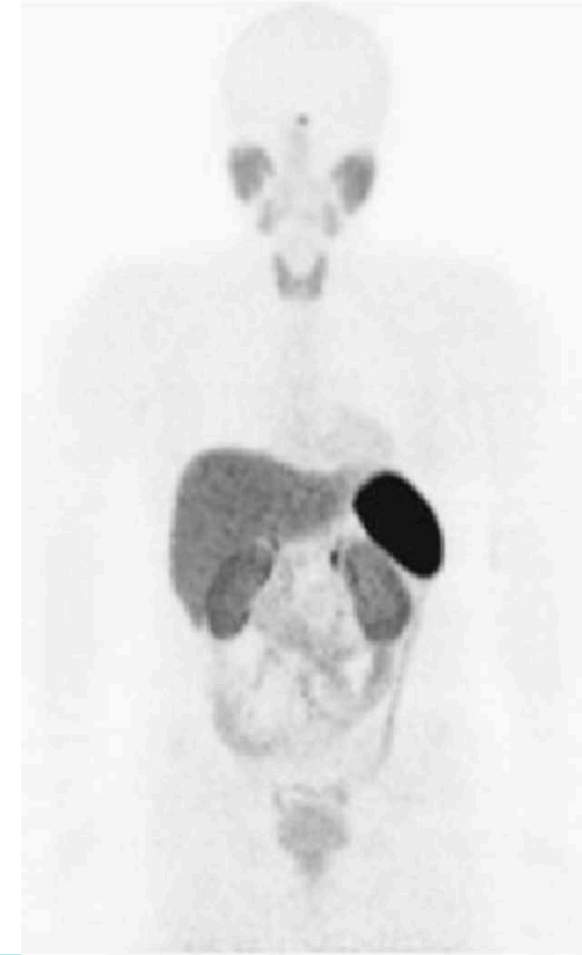
- Problèmes
 - Résolution
 - Liaison relativement faible SSRT
 - Coût
 - Durée de l'examen (3 visites)
 - Irradiation
 - Acquisition en mode planaire
 - 1, 2 ou 3 tomo?

Qui est le plus malade?



TEP Ga68 Octréotate

- Images
 - 1 heure Piv
 - 3D pancorporelles
 - Résolution +++
- Meilleure liaison du traceur
- Moins cher
- Moins de radioactivité
- Mais...
 - Synthèse sur place (installations stériles)
 - Pas approuvé Santé Canada



Sensibilité de l'imagerie

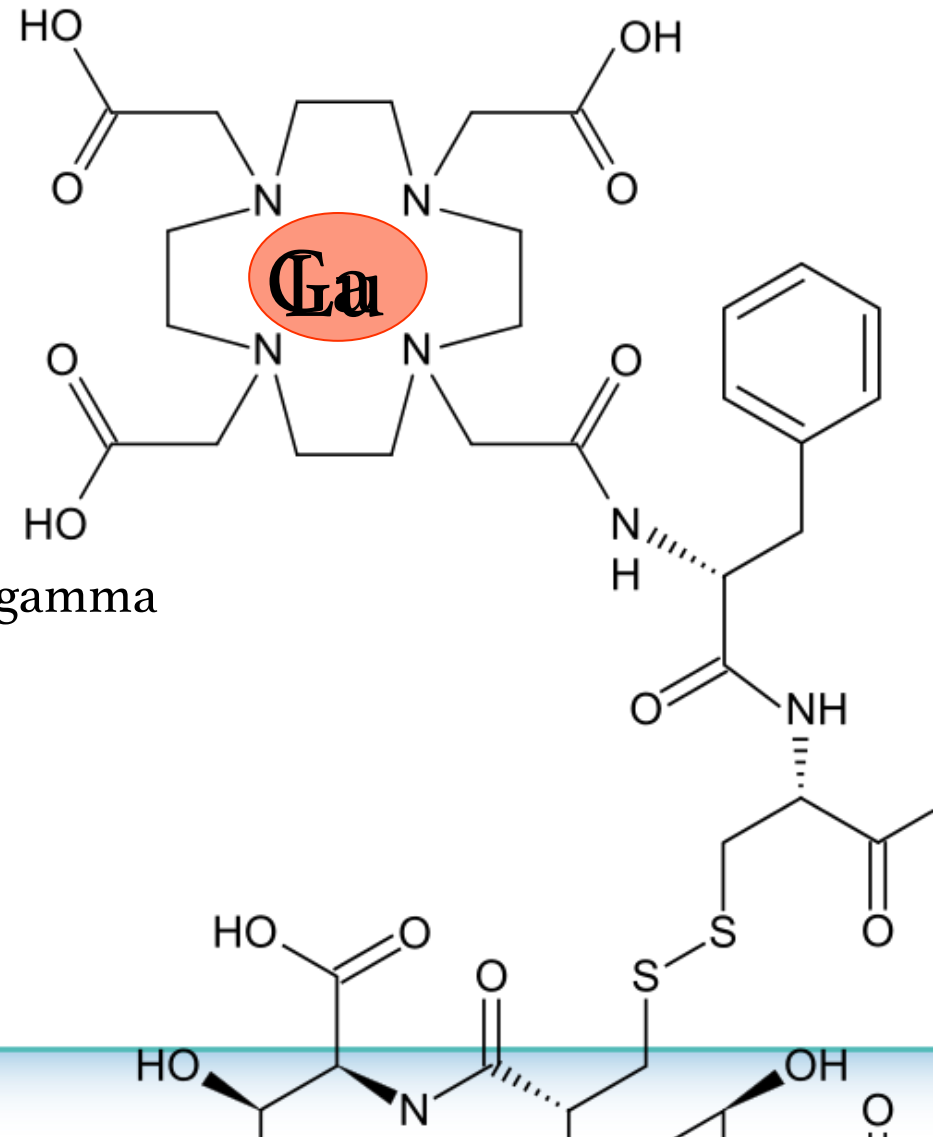
	No. of Lesions	68-Ga Scan	O-Scan	CT/MRI
Total	891	95.1%	30.9%*	45.3%*
Pancreas	110	95.5%	20%*	53.6%*
Liver	408	97.1%	41.7%*	57.1%*
Bowel	51	96.1%	13.7%*	11.8%*
Thorax	40	75%	40%^	75%
Abdomen	153	94.1%	26.8%*	39.2%*
Bone	129	95.3%	14.7%*	12.4%*

Maladie non opérable

- Octréoscan ou Ga68 octréotate positif?

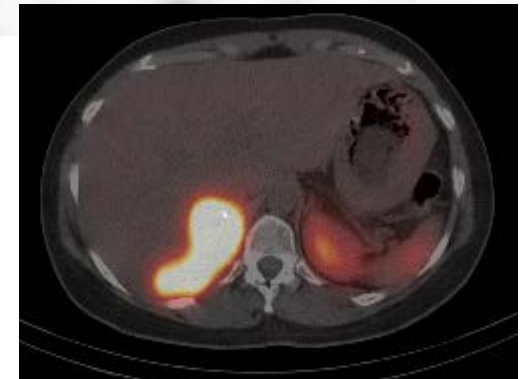
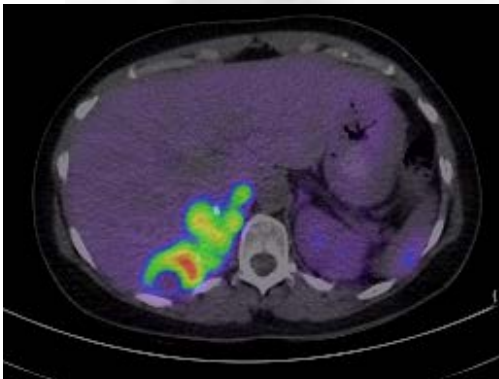
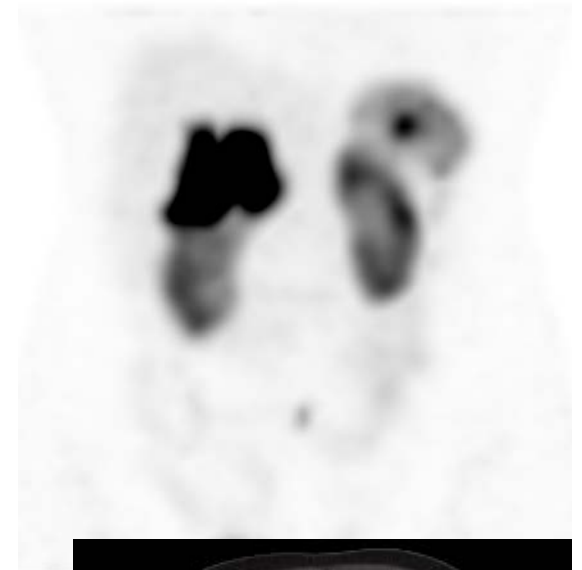
PRRT: Peptide receptor radionuclide therapy

- SST-2
 - Théranostique
 - » Imagerie
 - Ga68
 - » Thérapie
 - Lu177
 - 10% de gamma
 - Beta

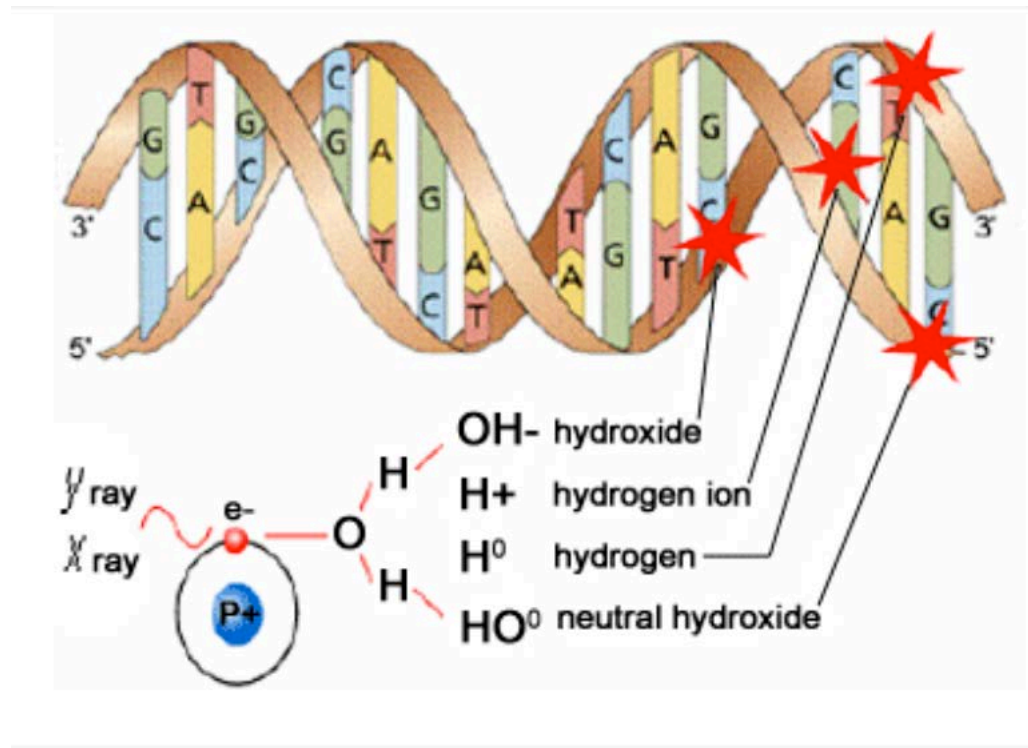


Theranostique

^{68}Ga vs ^{177}Lu



Radiobiologie 101



Traitement palliatif

Accessible sous protocole de recherche

TNE GI/Pancreas/Phéo/paragangliomes

- Morphologique
- Stabilité/ Réponse partielle
 - Réponse complète(1%)

Hormonal

- ↓ symptomatologie
- ↓ Marqueurs

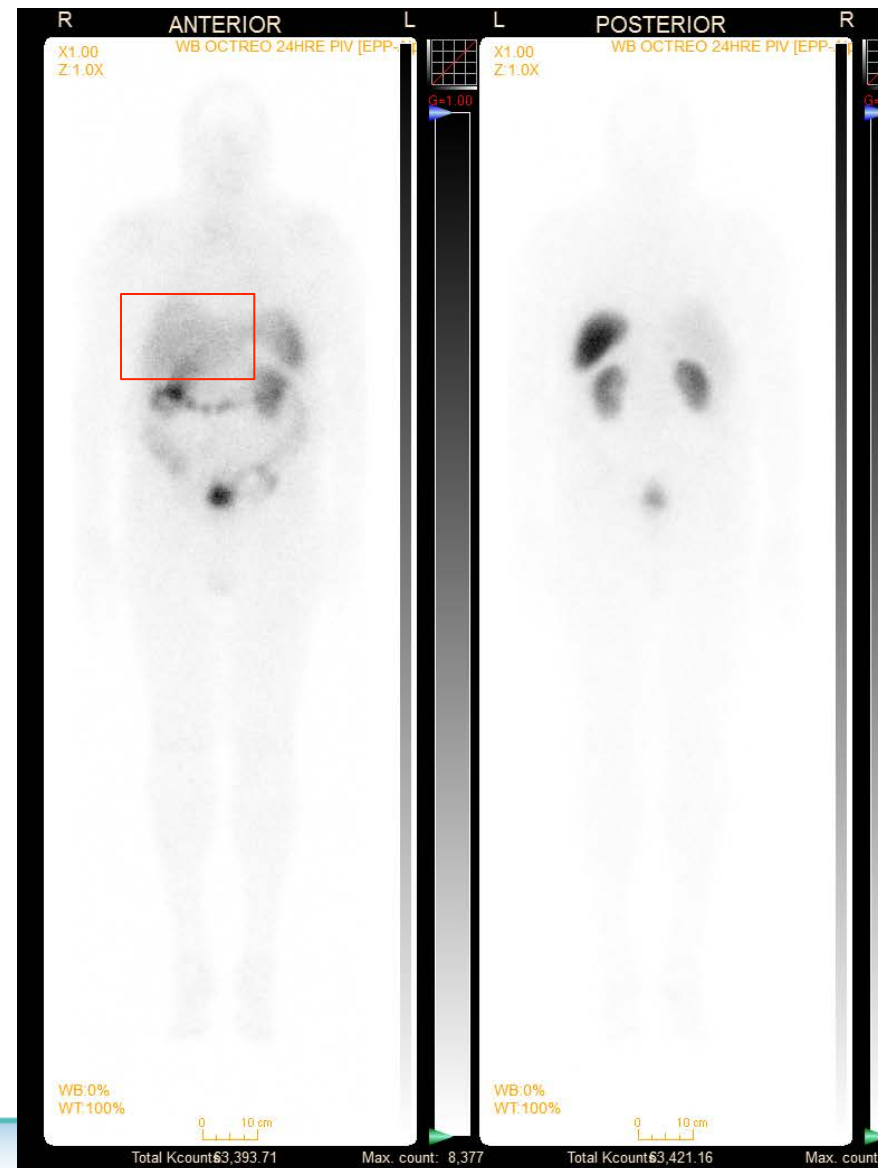
Indications de traitement

- Tumeurs SST2 +
 - Pas nécessairement TNE
 - Métastatique et/ou non résécables

- Échec, intolérance ou refus thérapies systémiques
 - Analogue de la somatostatine
 - Éverolimus/Sunitinib/CAPTEM
 - Pas de CI à passer directement au ¹⁷⁷Lu-Octréotate
 - Appelés à évoluer en fonction de la mise en marché du Lutathera

Score Krenning

- Ratio d'intensité de captation
- Grade I à 4
 - 4: Plus que la rate
 - 3: Plus que le foie
 - 2: Égale ou moins que foie
 - 1: Non visible
- Pour la thérapie: 3 ou 4



Est-ce que ça fonctionne?

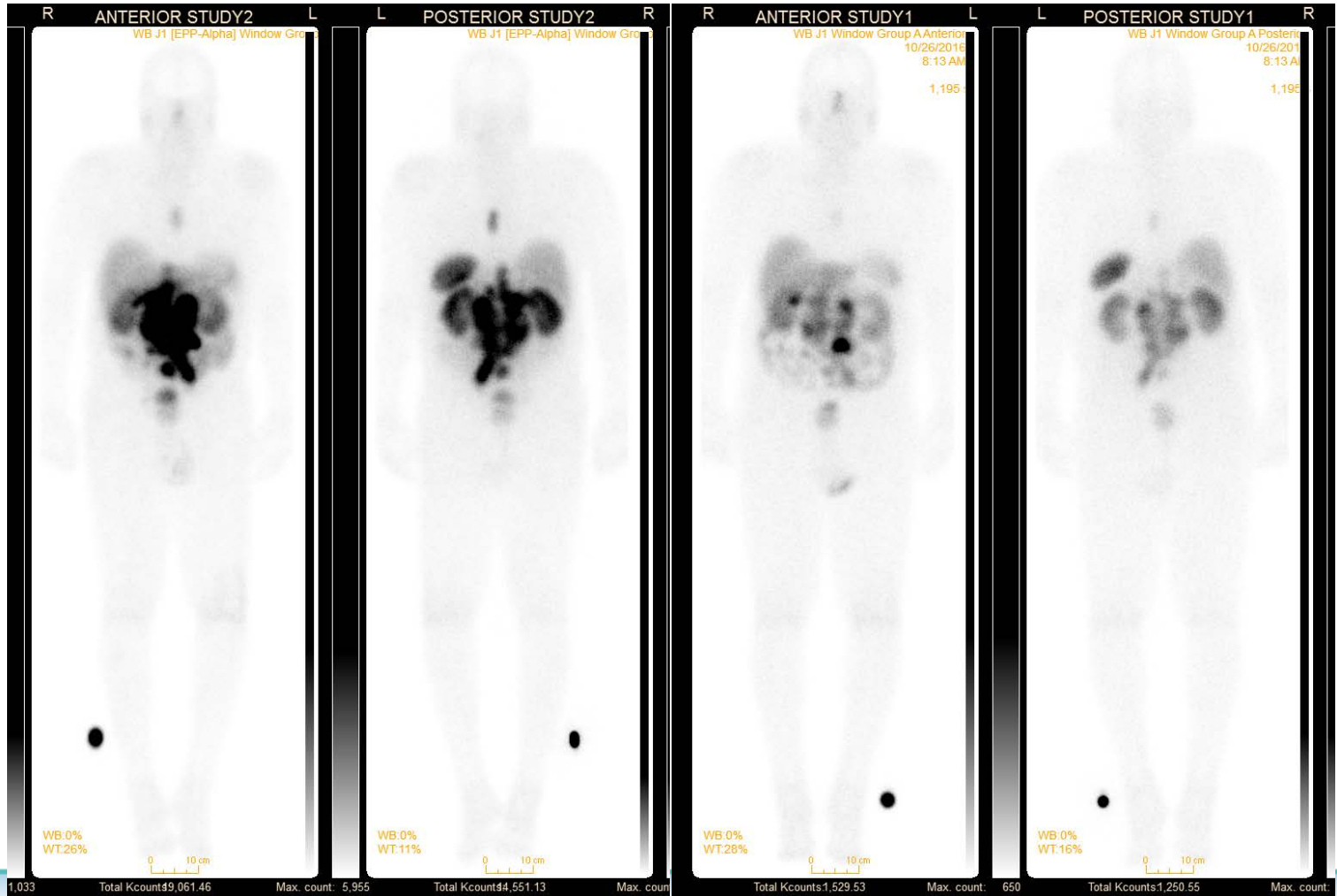
- Ça dépend...

Exemples WOW :

Phéochromocytome métastatique

Traitement #1

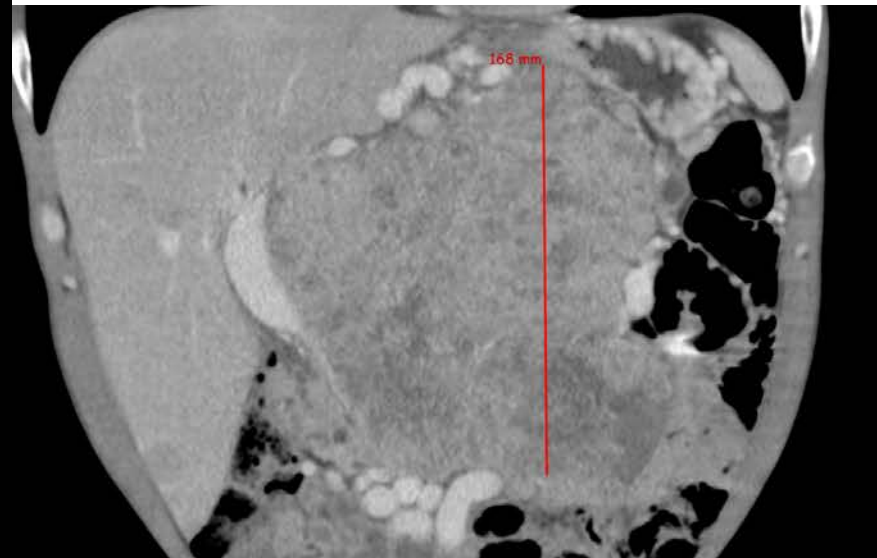
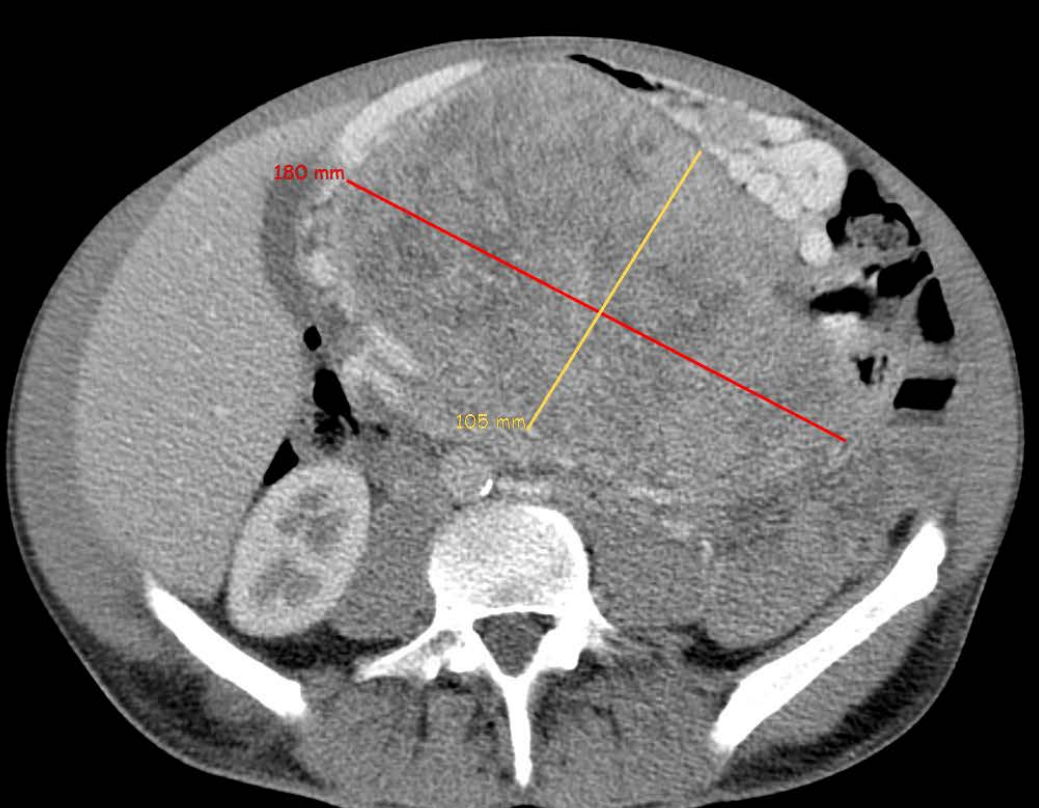
Traitement #6

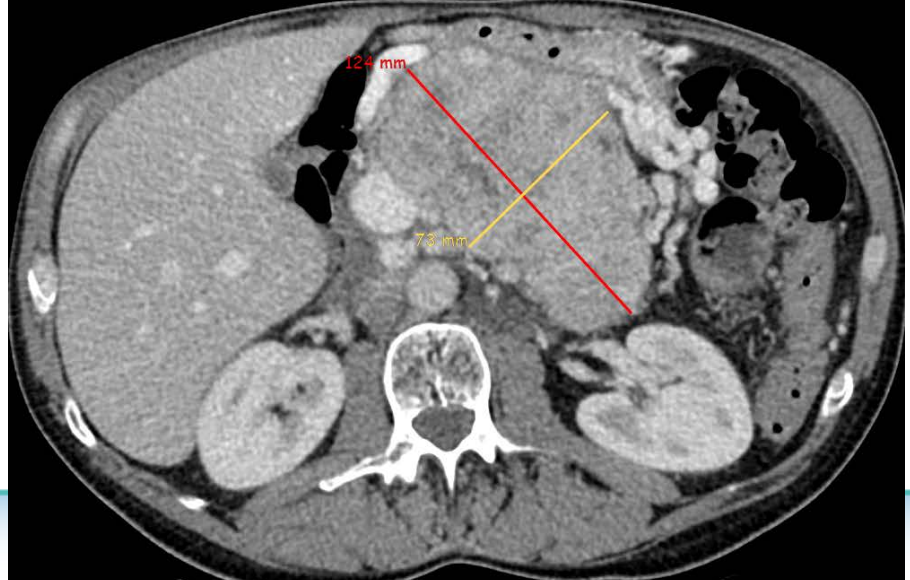
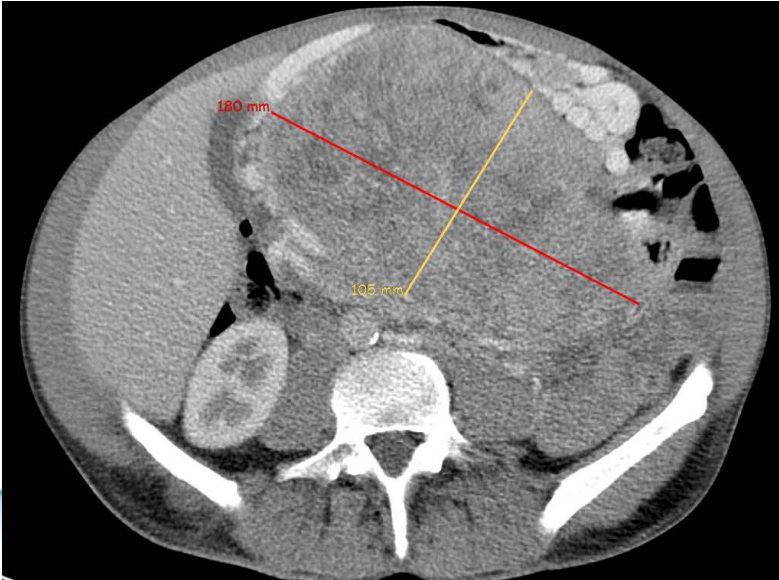
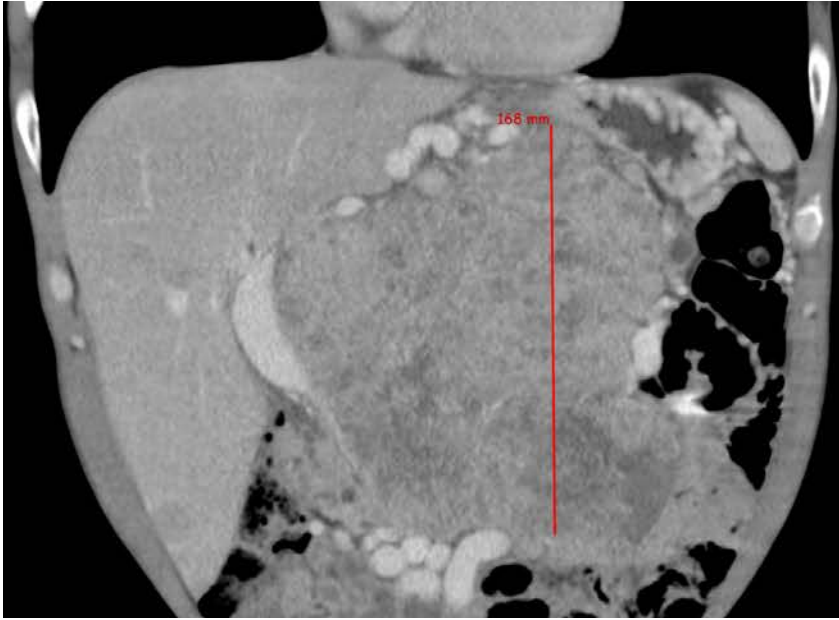


2^e exemple de cas

- 54 ans
- TNE Pancréas, GI, non résécable
- Sandostatin 2011-2014
- Everolimus puis Sunitinib 2014-2015
- Refuse CAPTEM

- Demeure sx
 - Diarrhée 8x jour
 - Ballonnements
 - Fatigue

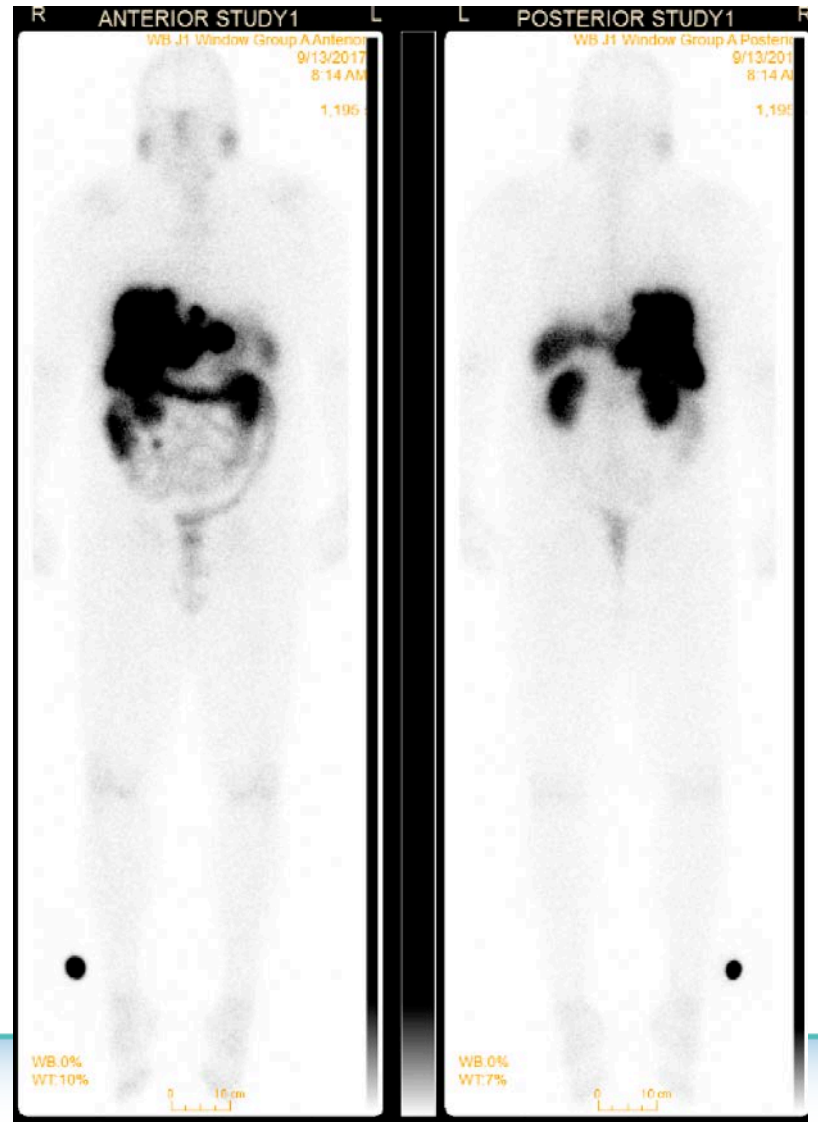
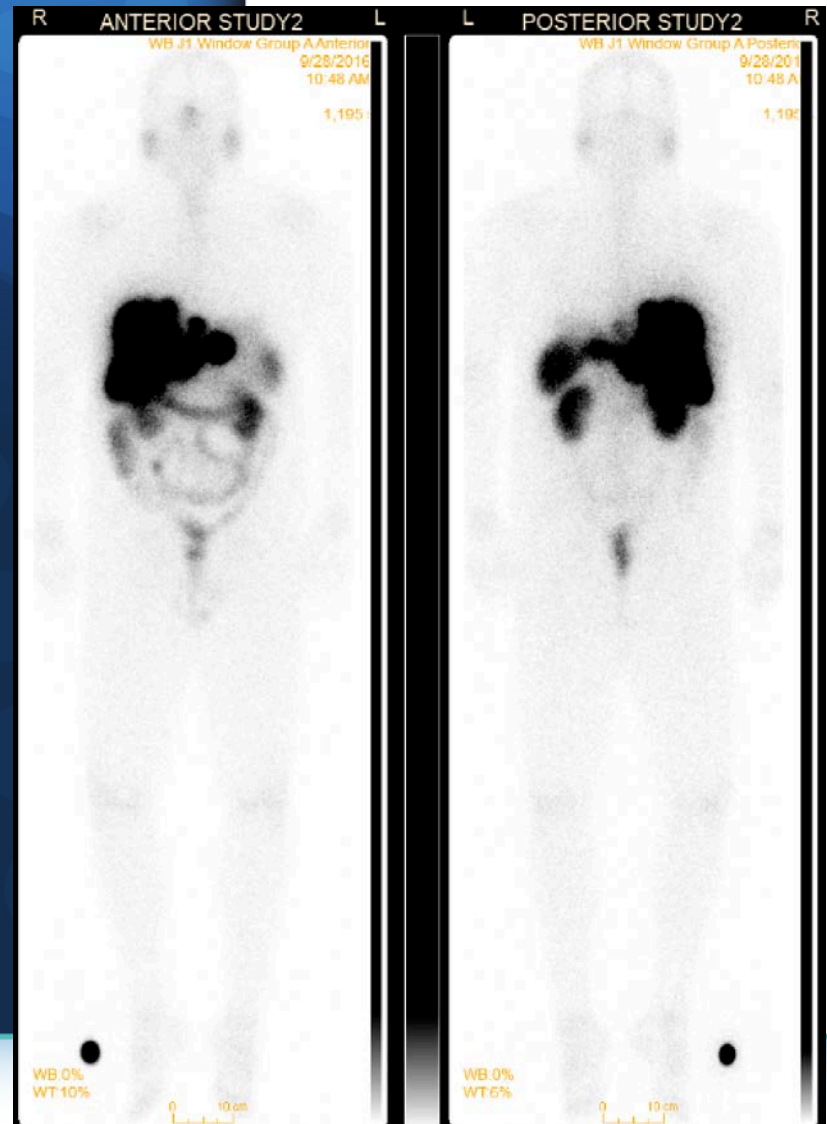




Moins wow.. TNE du grêle

Traitement #1

Traitement #5



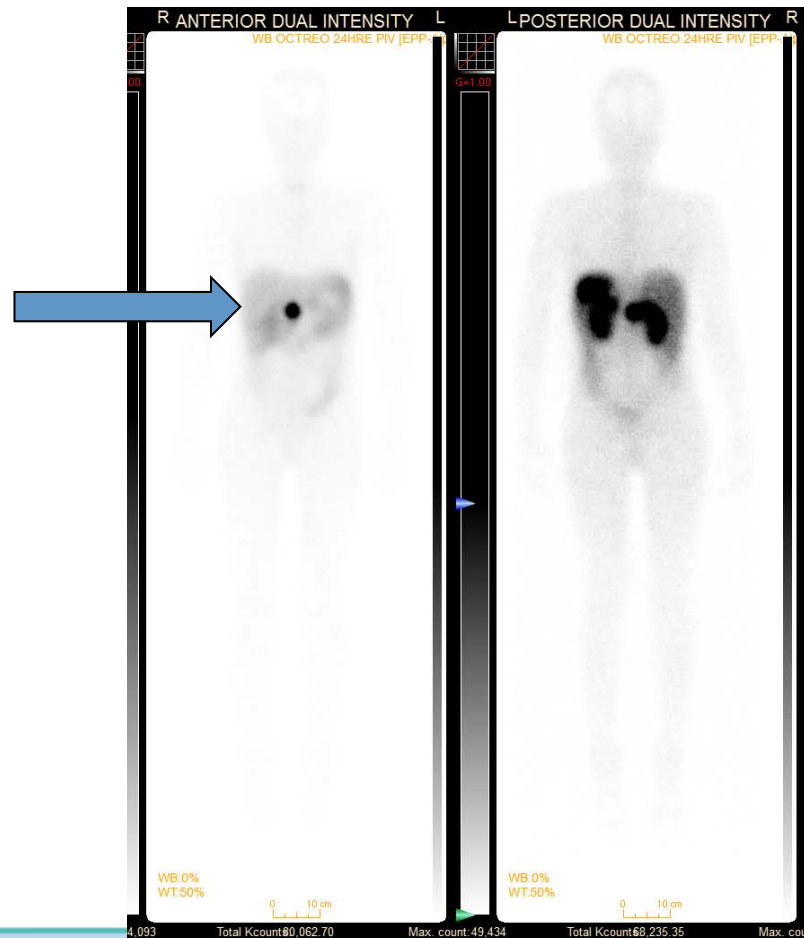
Contre-indications

- Tumeurs très agressives (Ki67 >55%)
- Maladie hétérogène avec lésion – au Ga68 dotatate qui progressent
- Femme enceinte/allaitement actuel ou récent
- ECOG 3-4 / Survie limitée
- Cœur carinoïde décompensé
- Insuffisance hépatique sévère
- Patient à risque de complication nécessitant une chx
- Dysfonction rénale sévère (<30ml/min)
- Thrombocytopénie sévère (<50k)



Cas pratique : Tête du Pancréas

- Quel serait ici le score Krenning?

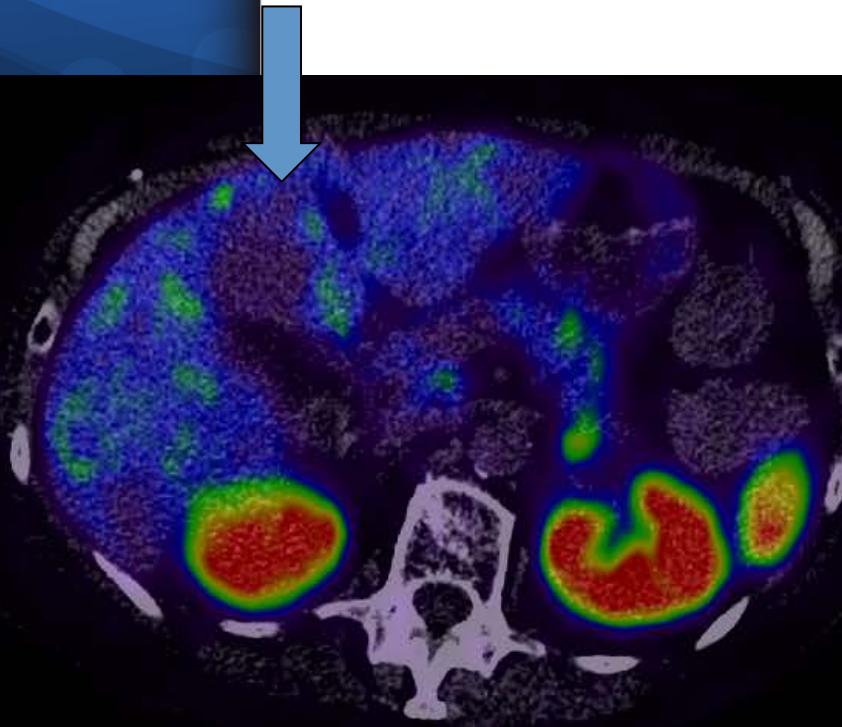


Cas un peu plus complexe



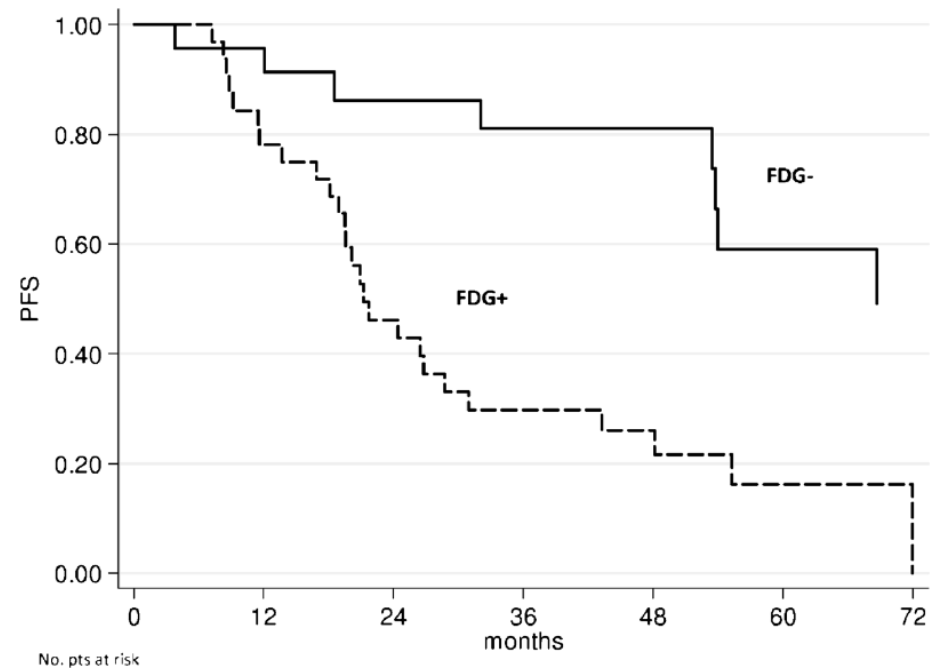
Patiente traitable?

- On veut les images!!!



En cas de doute: FDG

- Métastase traitée ou agressive?
- Facteur pronostique (relation Ki67)
 - ++ mitoses
 - Réponse importante
 - Récidives précoces
- Survie
 - 68.7 mois vs 21.1 mois
- Cliniquement:
 - R/O: FDG+, Dotatate -



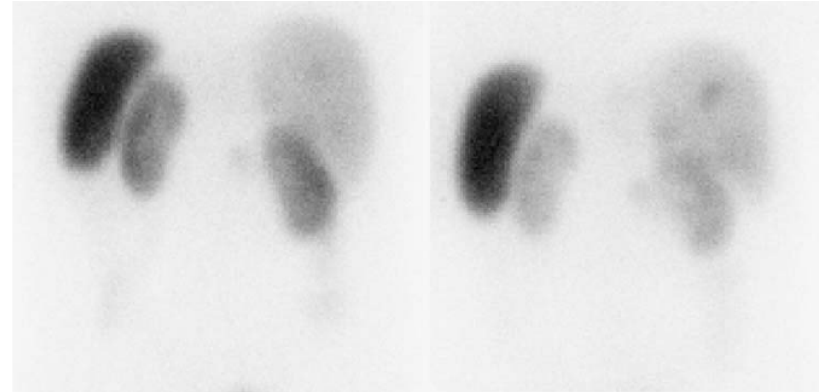
Traitement à HDQ

- 3 patients / salle
- 2 salles de traitement
- 1 séance / semaine
- 2 infirmières
- 1 technologue



PRRT: Régime Québec

- Induction:
 - Traitement q8sem x 4
- Anti-Nauséeux
 - Zofran IV
 - Dexamethasone IV
- Protection rénale
 - Solution 25g Lysine / 25g Arginine
 - 1 L NaCl
 - 250 cc/h (4 heures)
 - Min 40 min avant administration du Tx
- Lu177 octréotate: X mCi sur 20min



Post traitement immédiat et suivi

- Imagerie post traitement
 - Jr 1 et 3
- Rencontre MD
- Prises de sang
 - Plaquettes
 - Fonction des reins
- Appel RDV 3 sem avant traitement

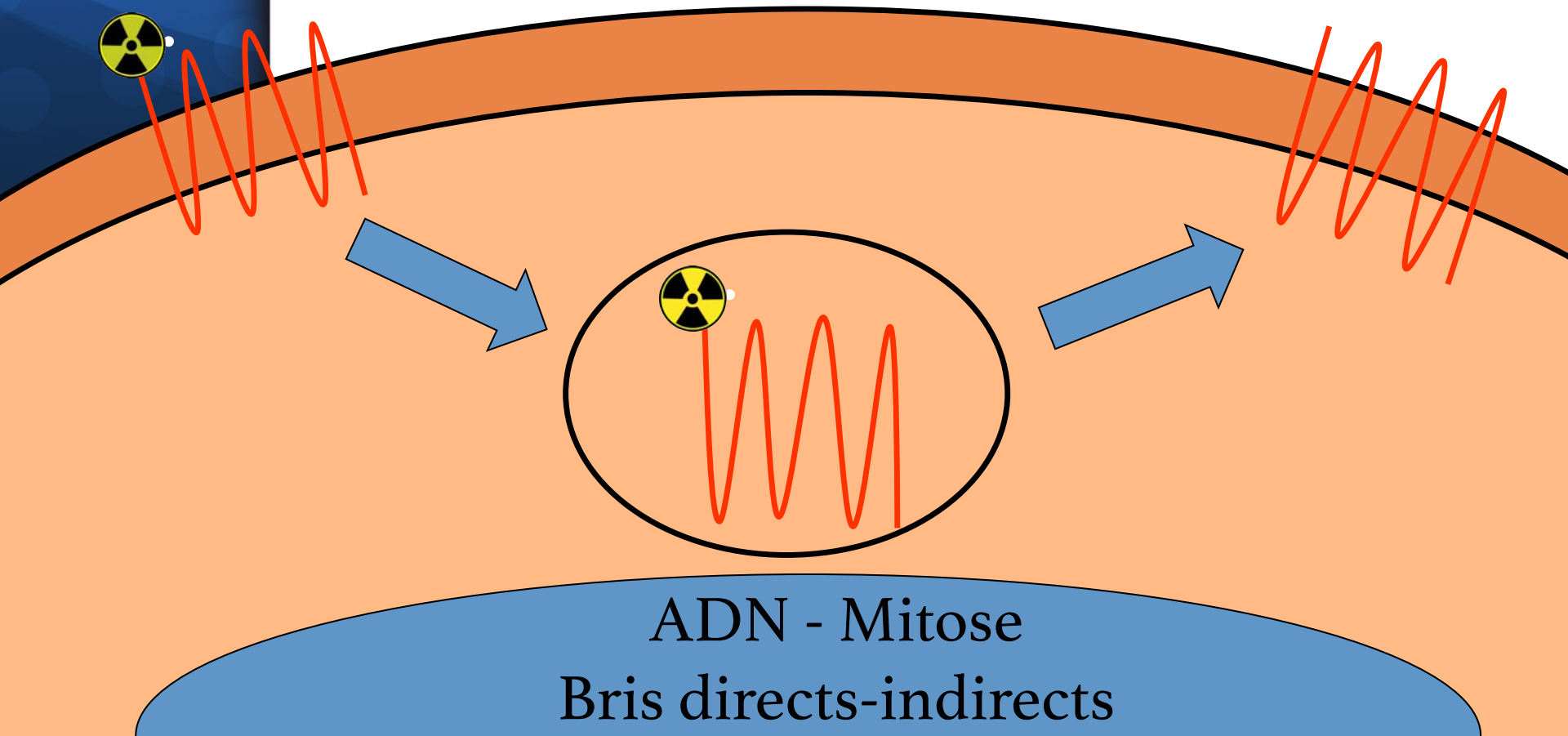
Analogues et PRRT

- Que faire lorsque mon patient est sous analogues?
 - On vise 3 semaines post dose si q4sem.
 - S.C. ad 24h
 - Pour les q2sem et q 3 sem
 - PRRT dans la dernière semaine pré sandostatatin

- Est-ce crucial? Peut-Être pas autant qu'on pense...

Agonistes et récepteurs à la somatostatine

- Internalisation et recyclage



Réévaluation

- Bilan sanguin
- Imagerie anatomique
- Imagerie fonctionnelle
- +/- TEP-CT FDG

Maintenant quoi?

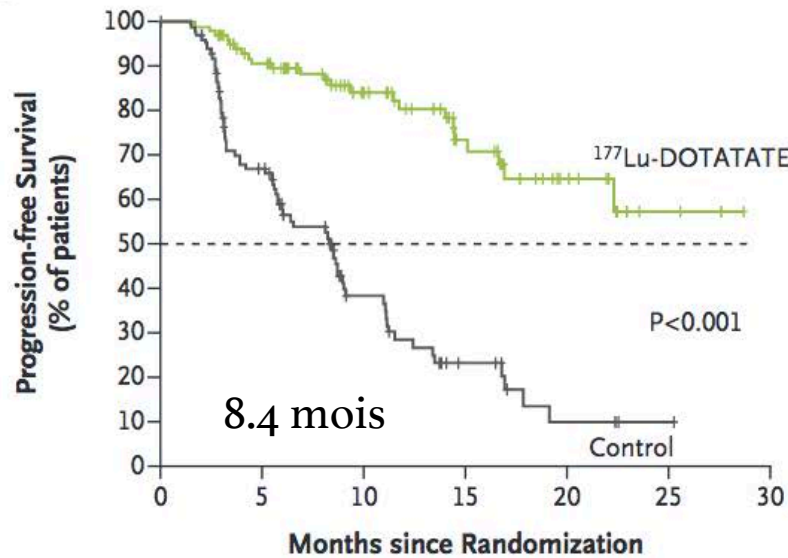
- 3 options
 - On attend / retraite plus tard
 - On consolide / retraite plus tard
 - On passe à la prochaine ligne
 - Retraitement non exclus

Est-ce que ça fonctionne?

- Netter-I (analyse intérimaire)
- Randomisée, contrôlée, multicentrique
 - TNE digestive
 - Sandostatin LAR 60mg
 - Sandostatin LAR 30mg (stable) +
LUI77-octréotate 4x 200mCi q 8 sem
- 22I patients, 4I sites
 - Krenning Grade 2-4
 - 10% Grade 2
 - 90% Grade 3-4

Netter-I

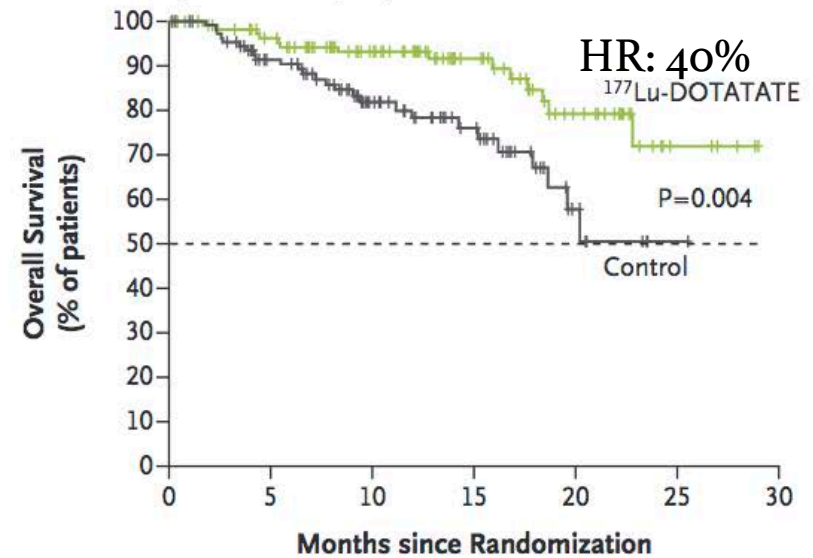
A Progression-free Survival



No. at Risk

¹⁷⁷ Lu-DOTATATE group	116	97	76	59	42	28	19	12	3	2	0
Control group	113	80	47	28	17	10	4	3	1	0	0

B Overall Survival (Interim Analysis)

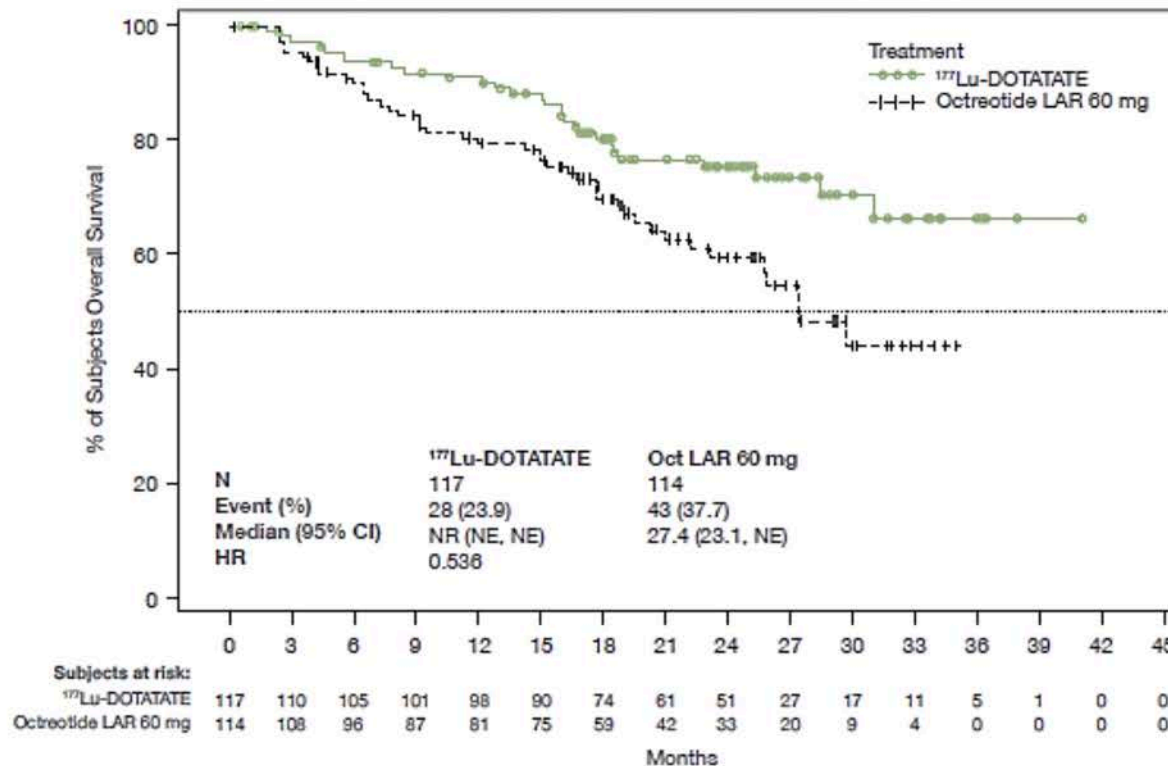


No. at Risk

¹⁷⁷ Lu-DOTATATE group	116	108	96	79	64	47	31	21	8	3	0
Control group	113	103	83	64	41	32	17	5	1	0	0

Overall Survival

- At this first update, median OS was 27.4 months in Oct arm and still not reached in ^{177}Lu arm



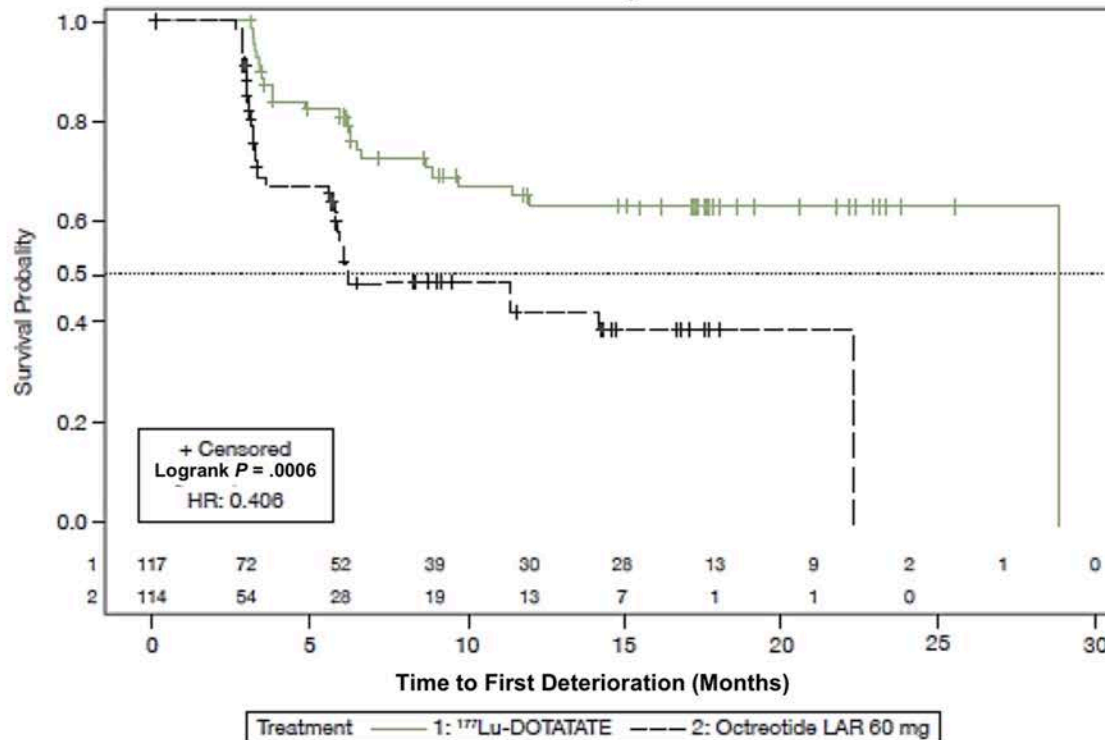
Cutoff date 30 June 2016

Strosberg J, et al. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl): Abstract 4099.

Global Health Status TTD

- HRQoL TTD was significantly longer in the ^{177}Lu arm vs the Oct arm for global health status (HR: 0.406; $P = .0006$)

Product-Limit Survival Estimates
 With Number of Subjects at Risk



Cohorte Rotterdam (2000-2006)

VOLUME 26 · NUMBER 13 · MAY 1 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]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*

- Toxicité: 504 patients
- Efficacité: 310 patients

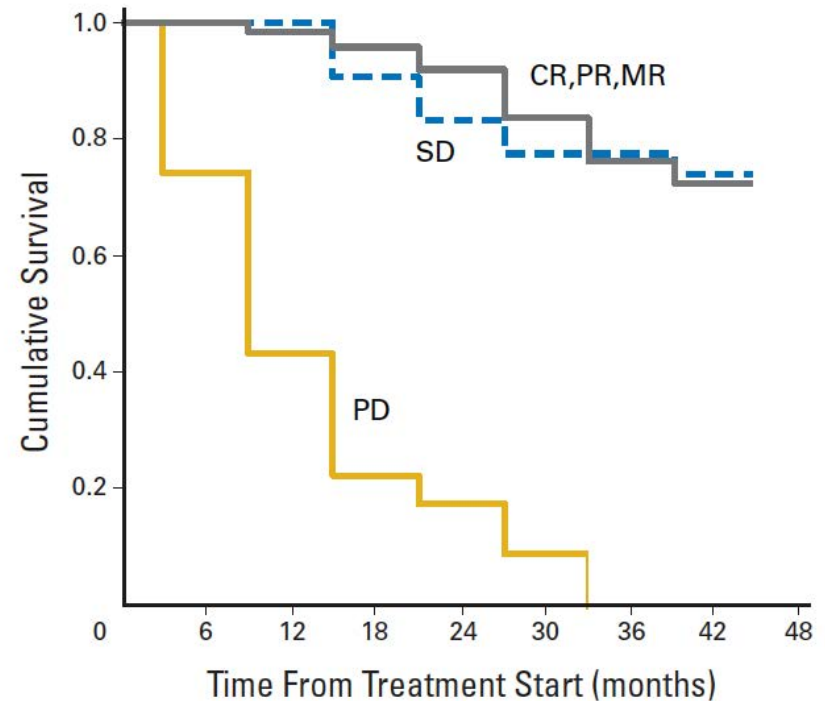
	CR	PR	MR	SD	PD
Overall (n=310)	2 % 28 % ORR: 30 %		16 %	35 %	20 %
Carcinoid (n=188)	1 % 22 % ORR: 23 %		17 %	42 %	20 %
PNET (n=91)	7 % 38 % ORR: 45 %		19 %	22 %	14 %

Table 2. Tumor Responses in Patients With GEPNETs, 3 Months After the Last Administration of ¹⁷⁷Lu-Octreotate (n = 310)

Tumor Type	Response										Total No. of Patients
	CR		PR		MR		SD		PD		
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	
Carcinoid	1	1	41	22	31	17	78	42	37	20	188
Nonfunctioning pancreatic	4	6	26	36	13	18	19	26	10	14	72
Unknown origin			10	32	3	10	7	23	11	36	31
Gastrinoma			5	42	4	33	2	17	1	8	12
Insulinoma			3	60			1	20	1	20	5
VIPoma			1	50					1	50	2
Total	5	2	86	28	51	16	107	35	61	20	310

Survie

- Survie spécifique:
 - PD: 11 mo
 - SD: >48 mo
 - CR, PR, MR: >48 mo



- Estimation du gain en survie globale
 - 23 à 69 mois (contrôles historiques)

Effets secondaires

	Everolimus (Gr 3-4)	¹⁷⁷ Lu-dotatate (Gr 1-2)
Ulcères bucaux	9%	
Diarrhée	7%	3%
Fatigue	3%	2%
Surinfections	7%	
Oedèmes	2%	
Anémie	4%	
Hyperglycémie	3%	
No-Vo		4%/7%
Douleur abdo		3%
Thrombocytopénie		2%

Toxicité retardée

- 9/504 patients (1,8%)
 - 2: insuffisance rénale
 - Probablement non reliées à ^{177}Lu -octréotate
 - 1 détérioration fonction rénale pré-existante
 - 1 insuffisance tricuspidiennne progressive
 - 3: toxicité hépatique sévère
 - 1 métastases hépatiques diffuses progressives -> décès
 - 2 résolution spontanée
 - 5: syndrome myélodysplasique
 - 1 précédemment traité par chimiothérapie (cause prob)
 - 4 diagnostiqués 2-3 ans post ^{177}Lu -octréotate

Sommes nous tous égaux?

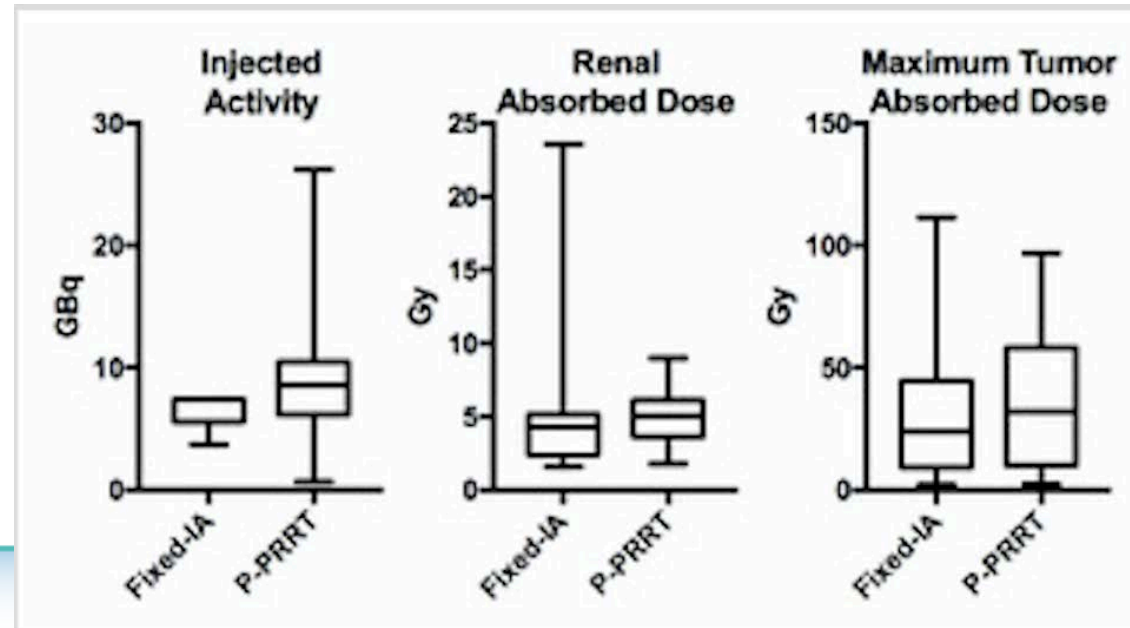
- Dose unique
 - Homme 150kg
 - Femme 50 kg
- Grande variété d'effets secondaire et de réponse.

Dosimétrie post traitement: Québec

- Tomographie quantitative
 - Jour 1 et 3
- Planaire quantitative jour 1
- Optimisation de l'activité administrée subséquente
 - Dose rénale
 - Facteurs de risque (rénal, hématologique)
- Augmentation significative de l'activité chez certains patients

P-PRRT

- Optimisation de la dose
 - Reins
 - Tumeurs
- Plus grande variabilité de l'activité injectée



Ce qu'il faut retenir

- ^{177}Lu octreotate
 - Palliatif
 - Non au formulaire
 - Option à considérer au même titre que les autres thérapies systémiques
- Tumeurs qui progressent doivent être avides d'octreotate. Pas de lésion viable non SST2 +
- Patient doit vouloir venir à Québec...

Références patients PRRT CHU de Québec par vos médecins

- Pour les CD, et/ou documents, faire parvenir à l'adresse suivante :

Dr Jean Mathieu Beauregard
Médecine nucléaire
Pavillon Hôtel-Dieu de Québec
II Côte du Palais
Québec, QC
G1R 2J6

- Lorsque le dossier est COMPLET: Les patients sont vus rapidement.
- Fax : 418-654-3157

Remerciements

- Dr Jean Mathieu
Beauregard
- Gilbert Matte
- Simon Guérette
- Nancy Lafrenière
- Gilles Philippe Harvey
- André Boucher
- Annie Turmel
- Dr Éric Turcotte
- Stéphanie Dubreuil
- Unité des soins
ambulatoires
- Équipe endocrinologie
- CHU de Québec