

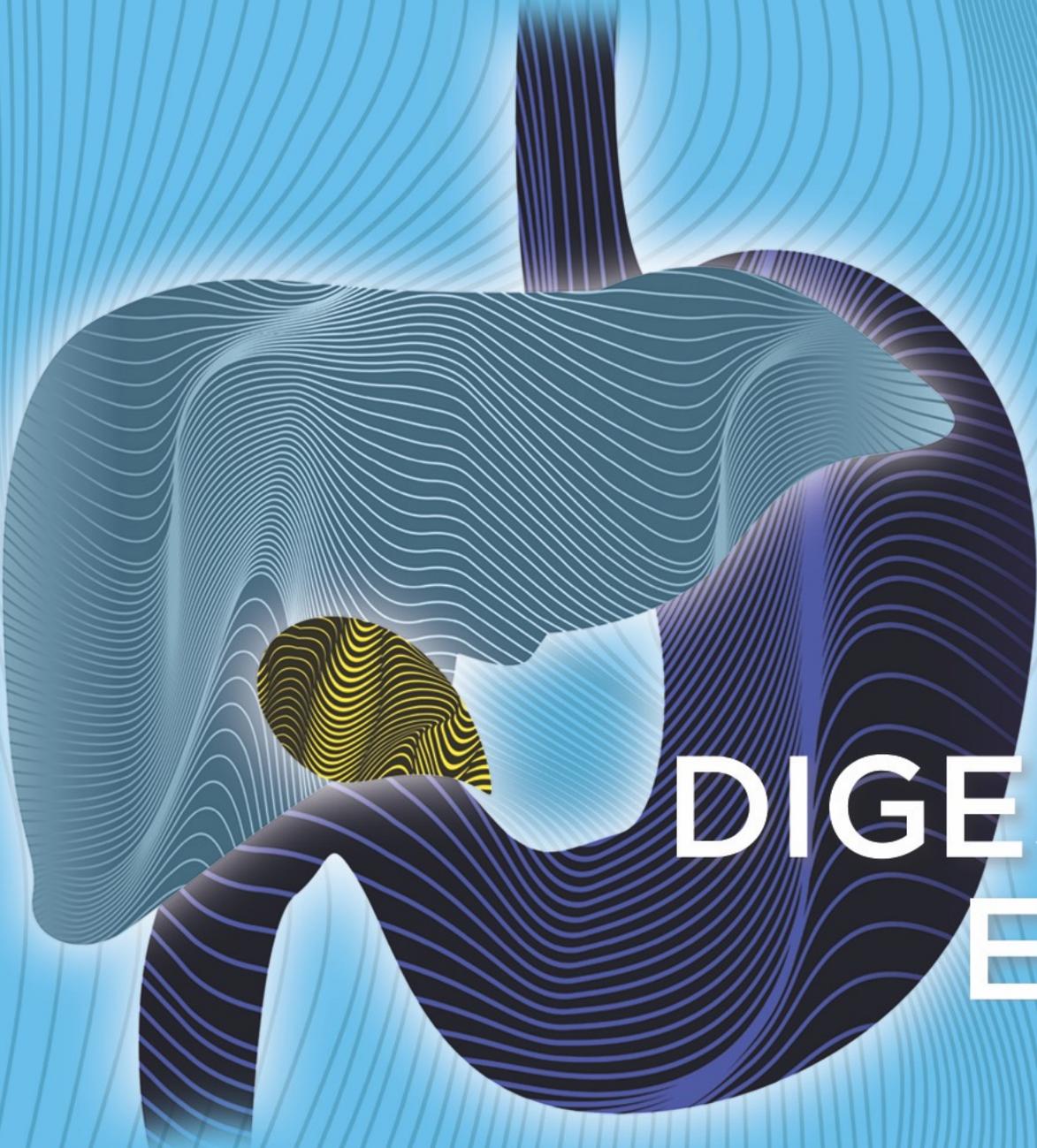


52^e CONGRÈS

ASSOCIATION QUÉBÉCOISE
DE CHIRURGIE

19 AU 22 MAI 2022

FAIRMONT LE MANOIR RICHELIEU



CHIRURGIE DIGESTIVE HAUTE ET INCLUSION

La thérapie radiopharmaceutique des tumeurs neuroendocrines

a.k.a. Peptide Receptor Radionuclide Therapy - PRRT

Jean-Mathieu Beauregard, MD, MSc, FRCPC

Professeur agrégé, Département de radiologie et médecine nucléaire, Université Laval

Médecin spécialiste en médecine nucléaire, Département d'imagerie médicale,

CHU de Québec – Université Laval

52^e congrès de l'Association québécoise de chirurgie, La Malbaie, 19 mai 2022

DIVULGATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

TYPE D'AFFILIATION	COMPAGNIES	PÉRIODE
Participation à un comité d'expert	Ipsen	2021
Participation à des comités aviseurs	AAA/Novartis	2020-2022

Objectifs

- Expliquer les principes du traitement par PRRT
- Définir les indications et contre-indications de la PRRT
- Prédire le pronostic des patients traités pour une TNE métastatique

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)

- Radiothérapie interne utilisant des analogues radiomarqués de la somatostatine
 - Application **théranostique** contre les tumeurs neuroendocrines
- Initialement développée par le groupe de Rotterdam, Pays-Bas
 - ^{111}In -octréotide (Octréoscan "haute dose") -> efficacité limitée
 - ^{90}Y -DOTATOC -> plus toxique
 - **^{177}Lu -octréotate** (^{177}Lu -DOTATATE, LuTate, Lutathera[®])
 - Approuvé par l'EMA: 2017
 - FDA: 2018
 - Santé Canada: 2019

PRRT au Canada

- Avant Lutathera, 6 centres au Canada :
 - 2010: Edmonton*
 - 2011: London, puis consortium CCO (avec PMH, Sunnybrook, Hamilton)
 - 2012: Québec*
 - *Études locales encore en cours avec ^{177}Lu -octréotate générique
- Lutathera[®] approuvé par Santé Canada en Janvier 2019
- Financement:
 - Québec (INESSS): TNEs gastro-entéro-pancréatiques (GEP)
 - Reste du Canada (pCODR): TNE de l'intestin moyen (midgut)
 - En cours de révision pour inclure TNE-GEP

Patients

- Indications:

- TNE inopérable
 - Localement avancée ou métastatique
- **Progressive et/ou symptomatique**
 - Progression sur ≤ 1 an
 - Symptômes:
 - Hormonaux ou effet de masse
 - Non contrôlés par Tx médical

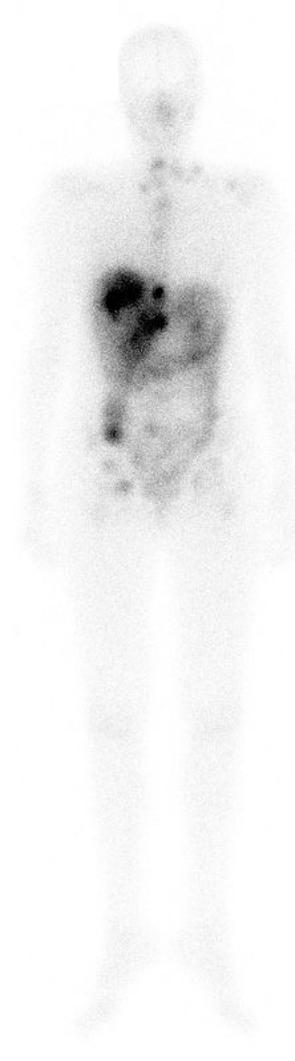
- Éligibilité:

- Captation > foie sur scan du récepteur de la somatostatine (SSTR)
 - Octreoscan or TEP ^{68}Ga -octréotate
- Pas de lésion SSTR-négative
 - Sinon considérer TEP-FDG

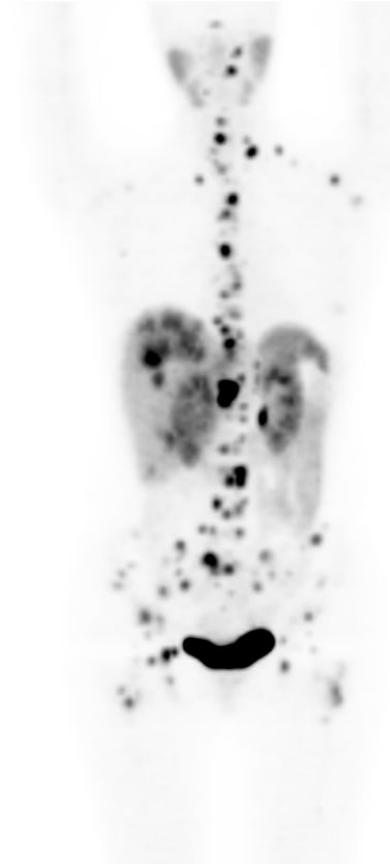
^{111}In -octréotide



^{177}Lu -octréotate



^{68}Ga -octréotate



Contraindications relative sérieuses

- Cœur carcanoïde non corrigé
- Clairance créatinine $<30 \text{ ml/min/1.73m}^2$
- Hypoalbuminémie $<20 \text{ g/l}$
- Plaquettes $<50,000/\text{ml}$ ou pancytopenie
- ECOG 4

Régime empirique de PRRT

- 4 cycles d'induction aux 2 mois
 - Activité fixe: 200 mCi (7.4 GBq)
- Déroulement du cycle:
 - Soins ambulatoire
 - Cathéters i.v., labos, pré-med anti-nauséuse:
 - 8 mg dexaméthasone i.v., puis 2 mg p.o. BID x 2 jours
 - 16 mg odansétron i.v.
 - Acides aminées (néphroprotection)
 - 25 g lysine + 25 g arginine dans 1 L NS i.v. sur 4 h.
 - ¹⁷⁷Lu-octréotate i.v. après 30 min. AA
 - Scintigraphie post-traitement (e.g. 24h)

Étude NETTER-1

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors

J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mittra, P.L. Kunz, M.H. Kulke, H. Jacene, D. Bushnell, T.M. O'Dorisio, R.P. Baum, H.R. Kulkarni, M. Caplin, R. Lebtahi, T. Hobday, E. Delpassand, E. Van Cutsem, A. Benson, R. Srirajaskanthan, M. Pavel, J. Mora, J. Berlin, E. Grande, N. Reed, E. Seregni, K. Öberg, M. Lopera Sierra, P. Santoro, T. Thevenet, J.L. Erion, P. Ruzsiewicz, D. Kwekkeboom, and E. Krenning, for the NETTER-1 Trial Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Patients with advanced midgut neuroendocrine tumors who have had disease progression during first-line somatostatin analogue therapy have limited therapeutic options. This randomized, controlled trial evaluated the efficacy and safety of lutetium-177 (¹⁷⁷Lu)-Dotatate in patients with advanced, progressive, somatostatin-receptor-positive midgut neuroendocrine tumors.

METHODS

We randomly assigned 229 patients who had well-differentiated, metastatic midgut neuroendocrine tumors to receive either ¹⁷⁷Lu-Dotatate (116 patients) at a dose of 7.4 GBq every 8 weeks (four intravenous infusions, plus best supportive care including octreotide long-acting repeatable [LAR] administered intramuscularly at a dose of 30 mg) (¹⁷⁷Lu-Dotatate group) or octreotide LAR alone (113 patients) administered intramuscularly

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Strosberg at the Moffitt Cancer Center, 12902 Magnolia Dr., Tampa, FL 33612, or at jonathan.strosberg@moffitt.org.

*A complete list of investigators in the Neuroendocrine Tumors Therapy (NETTER-1) trial is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

N Engl J Med 2017;376:125-35.

DOI: 10.1056/NEJMoa1607427

Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society

Strosberg J et al. *N Engl J Med* 2017; 376:125-135

Étude NETTER-1

- Étude de phase 3, randomisée, multicentre
- Inclusion:
 - TNE intestinale (midgut) bien différenciée, inopérable,
 - G1 ou G2; Ki-67 \leq 20%
 - Progressive sous Sandostatine LAR 20-30 mg q 3-4 sem.
 - Karnofsky \geq 60
- Exclusion:
 - Créatinine >150 or Clairance créatinine <50 ml/min
 - GB $<2,000$, Hb <80 , Plt $<50,000$
 - Albumine <30

Étude NETTER-1

- Randomisation 1:1
 - Sandostatin LAR haute dose
 - 60 mg q 4 sem.
 - ^{177}Lu -octréotate
 - 4 x 200 mCi q 8 sem.
 - Plus Sandostatin LAR 30 mg q 4 sem.
- Stratification pour:
 - Captation sur Octreoscan
 - Durée du Tx Sando LAR

- Pas de cross-over
- Issue 1^{aire}:
 - Survie sans progression (PFS)
- Issues 2^{aire}:
 - Survie globale (OS)
 - Taux de réponse objective (ORR)
 - Sûreté

NETTER-1: Patients

- 229 patients:
 - $^{177}\text{LuTate}$ = 116
 - 111: au moins 1 Tx
 - SSA = 113
 - 110: au moins 1 Tx
- Groupes bien balancés

Table 1. Demographic and Baseline Clinical Characteristics of All Patients Who Underwent Randomization.*

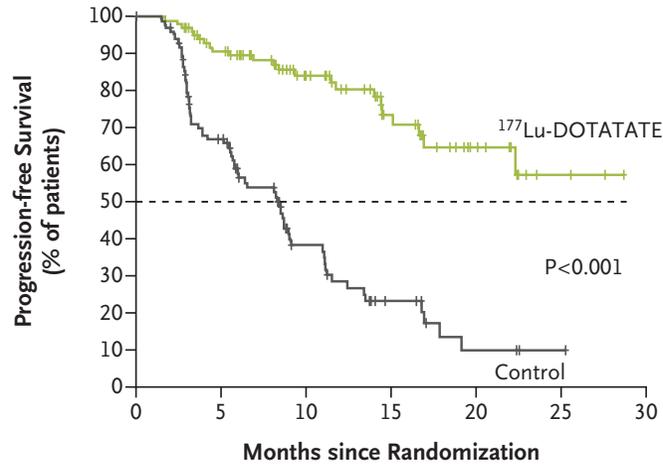
Characteristic	$^{177}\text{Lu-Dotatate}$ Group (N = 116)	Control Group (N = 113)
Sex — no. (%)		
Male	63 (54)	53 (47)
Female	53 (46)	60 (53)
Age — yr	63±9	64±10
Body-mass index†	25±5	26±7
Median time since diagnosis — yr	3.8	4.8
Primary tumor site — no. (%)		
Ileum	86 (74)	82 (73)
Small intestine, not otherwise specified	11 (9)	12 (11)
Midgut, not otherwise specified	9 (8)	7 (6)
Jejunum	6 (5)	9 (8)
Right colon	3 (3)	1 (1)
Appendix	1 (1)	2 (2)
Site of metastasis — no. (%)		
Liver	97 (84)	94 (83)
Lymph nodes	77 (66)	65 (58)
Mesentery	17 (15)	8 (7)
Bone	13 (11)	12 (11)
Other	15 (13)	10 (9)
Peritoneum	7 (6)	10 (9)
Lungs	11 (9)	5 (4)
Ovaries	1 (1)	9 (8)
Somatostatin receptor scintigraphy, Krenning scale — no. (%)‡		
Grade 2	11 (9)	12 (11)
Grade 3	34 (29)	34 (30)
Grade 4	71 (61)	67 (59)

NETTER-1

PFS

OS

A Progression-free Survival



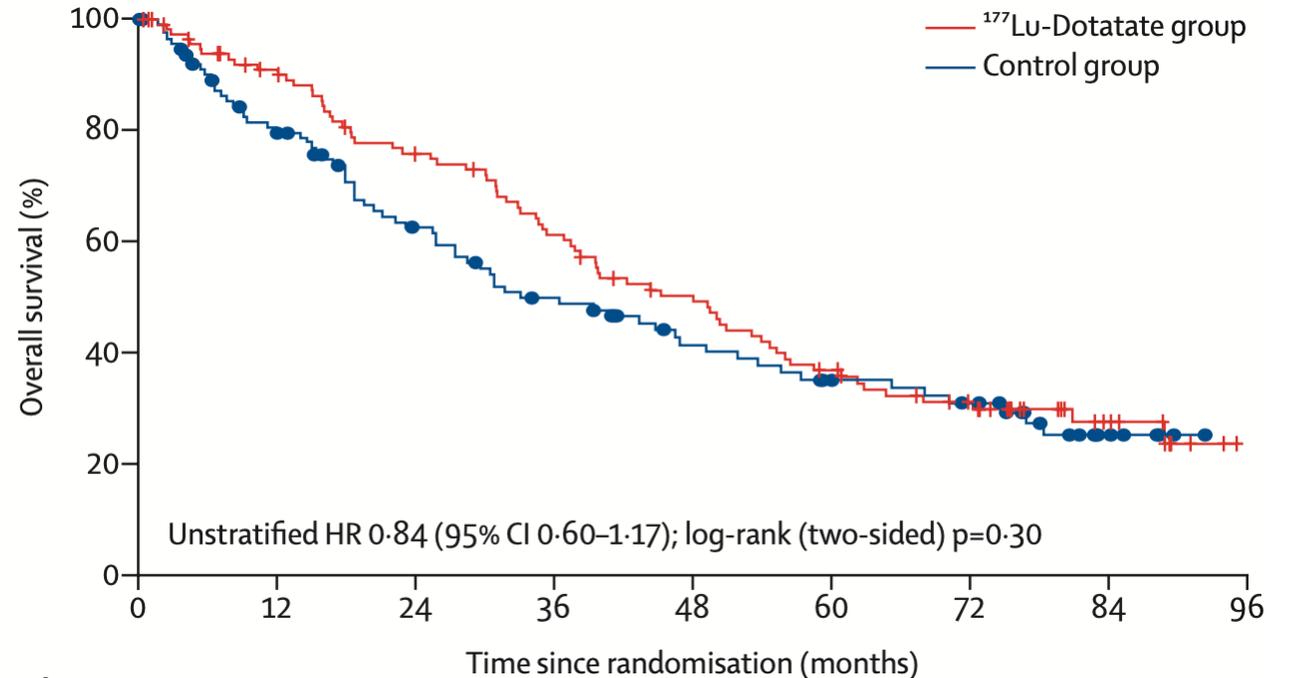
No. at Risk

	0	6	12	18	24	30					
$^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ 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

PFS: 28.4 vs. 8.4 mois

HR 0.21 (0.13 – 0.33; $P < 0.001$)

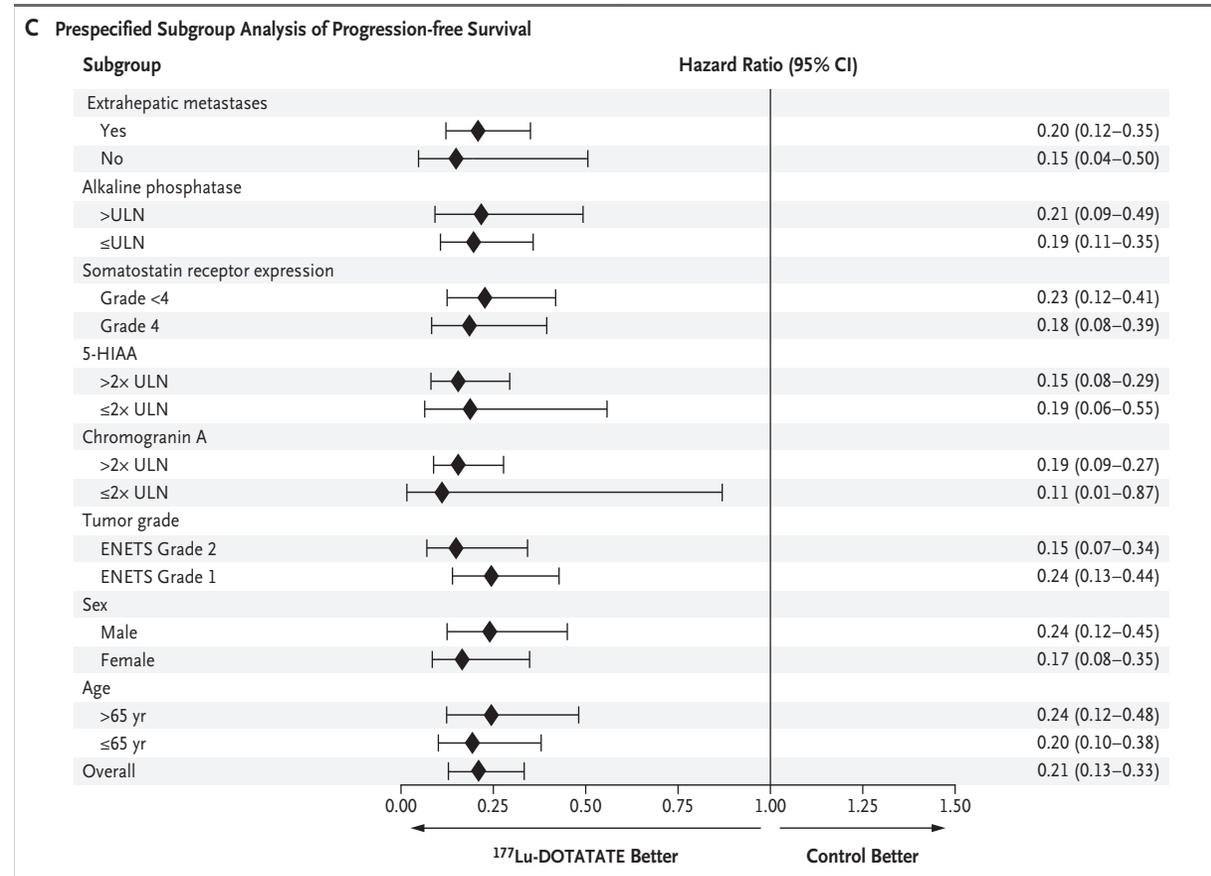
PFS @20 mois: 65.2 vs. 10.8%



OS: 48.0 vs. 36.3 mois

HR 0.84 (0.60–1.17; $P = 0.30$)

NETTER-1: PFS – sous-groupes



NETTER-1: ORR

Table 2. Objective Tumor Response.*			
Response Category	¹⁷⁷Lu-Dotatate Group (N = 101)	Control Group (N = 100)	P Value†
Complete response — no. (%)	1 (1)	0	
Partial response — no. (%)	17 (17)	3 (3)	
Objective response			
No. with response	18	3	
Rate — % (95% CI)	18 (10–25)	3 (0–6)	<0.001

- ORR: 18% vs. 3%

Cohorte de Rotterdam (2000-2015)

- Toxicité: 610 patients

- Efficacité: 443 patients

- 181 intestin moyen
- 133 pancréas
- 82 inconnue
- 23 bronchiale
- 12 intestin antérieur
- 12 intestin postérieur

Cancer Therapy: Clinical

Clinical Cancer Research

Check for updates

Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors

Tessa Brabander¹, Wouter A. van der Zwan¹, Jaap J.M. Teunissen¹, Boen L.R. Kam¹, Richard A. Feelders², Wouter W. de Herder², Casper H.J. van Eijck³, Gaston J.H. Franssen³, Eric P. Krenning¹, and Dik J. Kwekkeboom^{1,†}

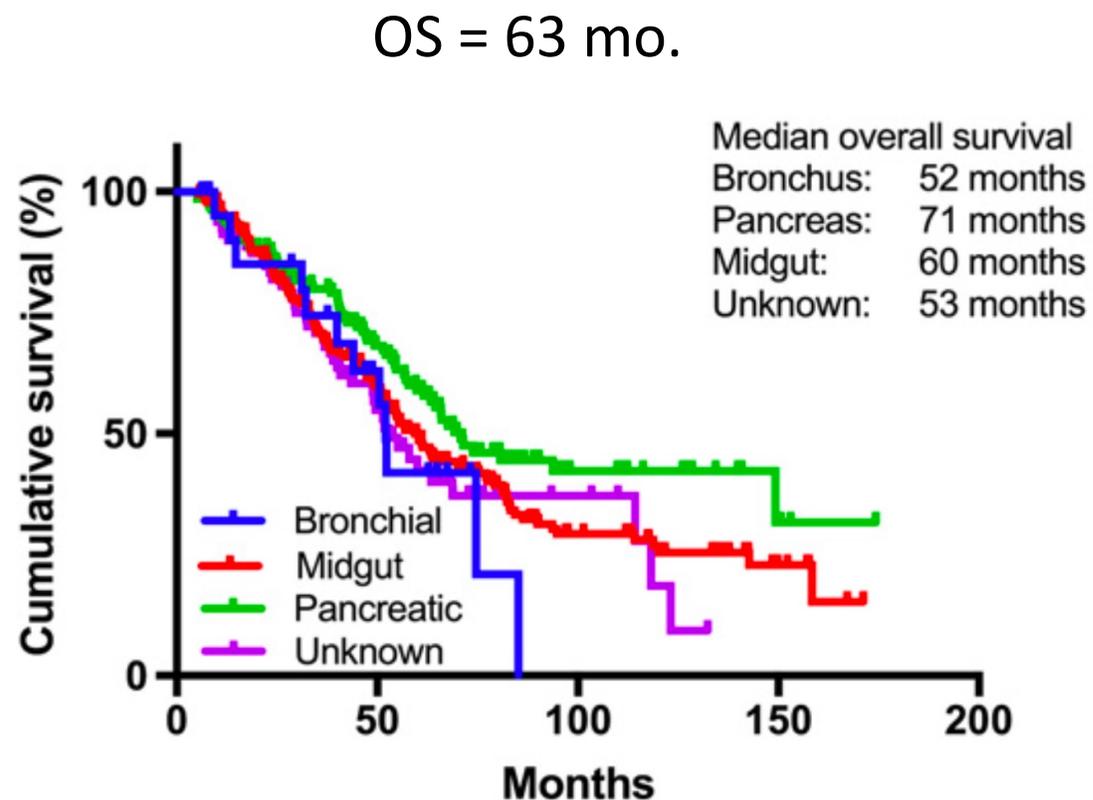
Abstract

Brabander T et al.. Clin Cancer Res. 2017 15;23(16):4617–24.

CHU de Québec Université Laval

Cohorte de Rotterdam (2000-2015)

	CR	PR	SD	PD	PFS
Tous (n=443)	2 %	37 %	43 %	12 %	29 mois
	ORR: 39 %				
Intestin moyen (n=181)	1 %	30 %	55 %	9 %	30 mois
	ORR: 31 %				
Pancréas (n=133)	5 %	55 %	30 %	13 %	30 mois
	ORR: 60 %				



PRRT des TNEs pancréatiques

- Étude rétrospective chez 68 patients (G1/G2)

	CR	PR	MR	SD	PD
Pancréatique (n=68)	0 %	60 %	12 %	13 %	15 %

ORR: 60 %

- PFS: 34 mois (95% CI 26-42 mois)

G1: 45 mois

G2: 28 mois

- OS: 53 mois (95% CI 46-60 mois)

G1: non atteinte

G2: 49 mois

PRRT – Qualité de vie (QVD)

- 265 pts évalués avec questionnaire EORTC QLQ-C30
 - QVD augmentée chez **36%**
 - Symptômes spécifiques diminuées chez **44-70%**
 - Bénéfices constatés chez certains pts avec maladie progressive
- NETTER-1: Temps à la détérioration: **PRRT** vs. LAR
 - Statut global: **28.8** vs. 6.1 mois (HR=0.41)
 - Fonction physique: **25.2** vs. 11.5 mois (HR=0.52)
 - Symptômes spécifiques: HR 0.47 – 0.62

Effets secondaires aigus/subaigus

- Nausée et vomissements:
 - 59% et 47% avec un mélange commercial d'acides aminés
 - 25% et 10% avec Lysine + Arginine
- Fatigue/asthénie : 40%
- Douleur abdominale : 10-26 %
- Diarrhée : 29 % (carcinoïde)
- Alopécie : 11-62 % (légère)
- Crise carcinoïde : 1,2% hospitalisés
- 97% des symptômes de grade 1-2

Toxicité

- Subaiguë Grade 3-4
 - Thrombocytopénie 2-5% (tout grades 25%)
 - Leucopénie 5%
 - Lymphopénie 9-50%
 - Neutropénie 1%
 - Anémie 4%
 - Toxicité hépatique <1%
- Retardée
 - Insuffisance rénale <1%
 - Syndrome myélodysplasique 1.5%
 - LMA 0.7%

Brabander T et al.. Clin Cancer Res. 2017 15;23(16):4617–24

Strosberg J et al. N Engl J Med 2017; 376:125-135

Kwekkeboom et al. J Clin Oncol 2008 26:2124-30

PRRT vs autres traitements palliatifs

TNEs du grêle (midgut)

	ORR	PFS
Lanreotide	-	62 mo.
Octreotide LAR	2%	14 mo.
Interferon- α	6%	25 mo.
Embolisations*	30-80%	12-18 mo.
PRRT	23-31%	28-30 mo.

TNEs pancréatiques

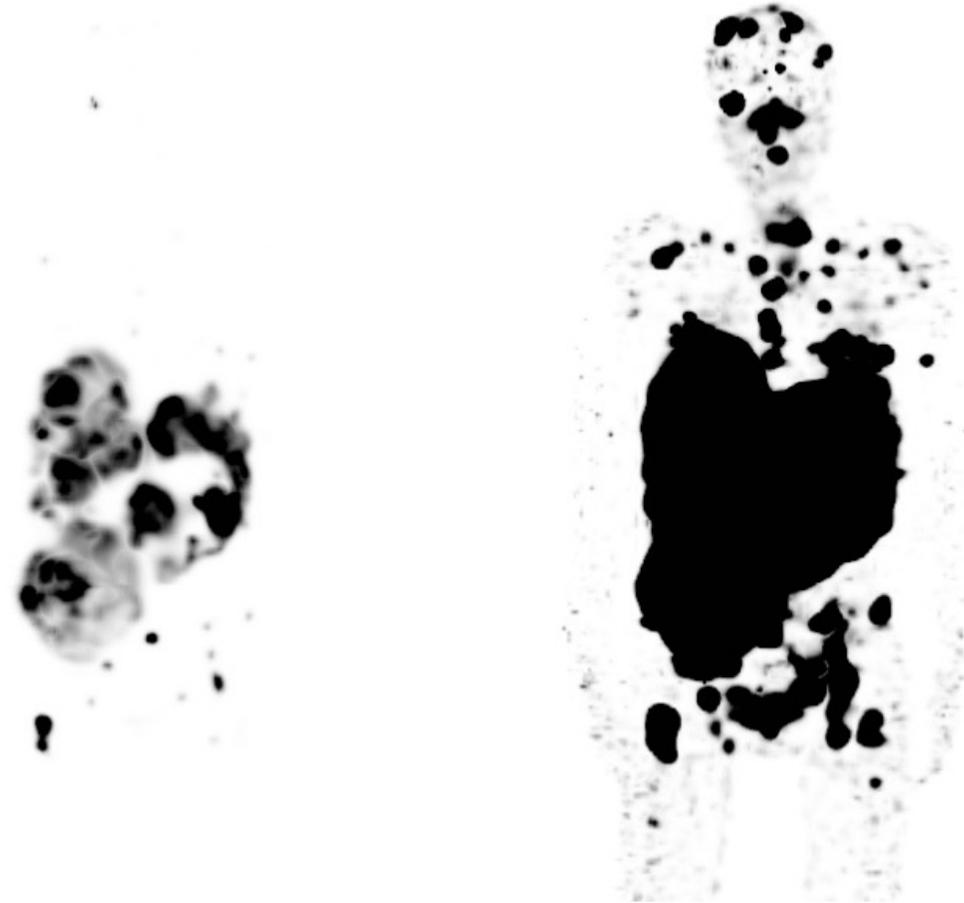
	ORR	PFS
Lanreotide*	-	30 mo.
Everolimus	5%	11 mo.
Sunitinib	9%	11 mo.
CAPTEM	70%	23 mo.
PRRT	45-60%	30-40 mo.

Ezziddin S et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(5), 925–933
 Kunz PL et al. *J Clin Oncol* 2018;36:S4004
 Brabander T et al.. *Clin Cancer Res.* 2017 15;23(16):4617–24.
 Mirvis E et al. *Anticancer Res* 2014;34:6601-7
 Oberg K, Eriksson B. *Br J Haematol* 1991;s74-7

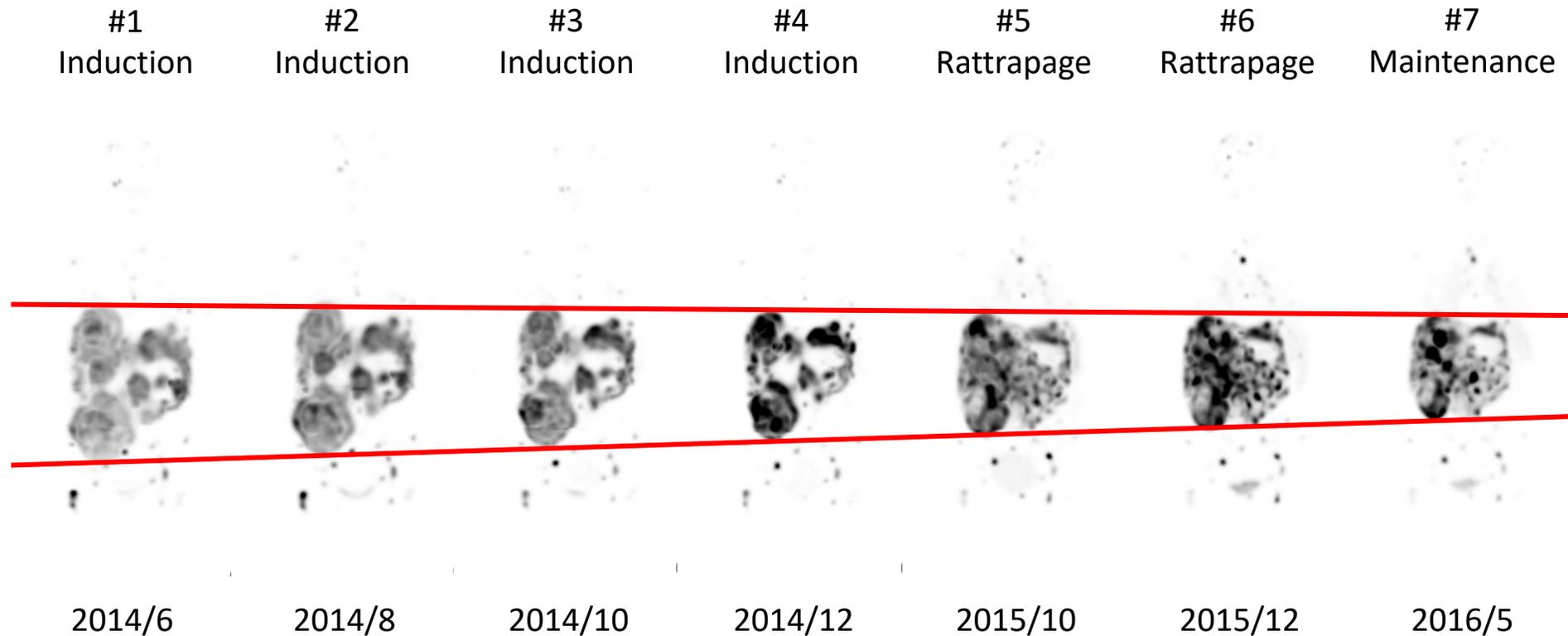
Raymond et al. *N Engl J Med* 2011 364:501-13
 Strosberg J et al. *N Engl J Med* 2017; 376:125-135
 Strosberg J et al. *Cancer* 2011;117:268-75
 Wolin EM et al. *J Clin Oncol* 2017;35:S4089
 Yao et al. *N Engl J Med* 2011 364:514-23

Gastrinome métastatique

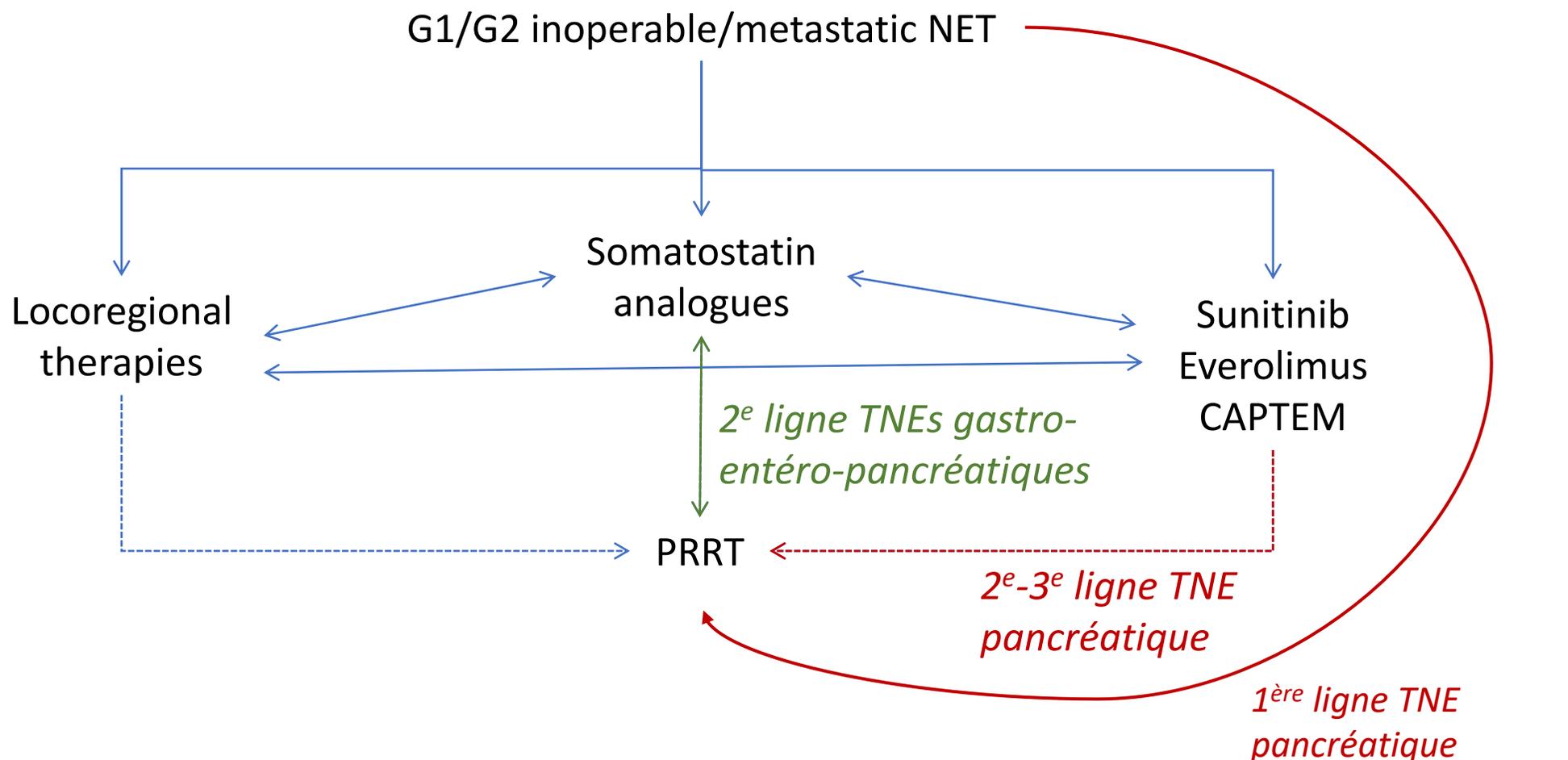
- Femme 41 ans
- Échec à:
 - Analogues SS
 - ChimioTx
 - Radioembolisations
 - Everolimus
- 1er cycle de PRRT:
 - 200 mCi ^{177}Lu -octreotate
 - Imagerie SPECT/CT



7 cycles → Survie de 30 mois



Rôle de la PRRT dans le Tx palliatif des TNEs



Comment améliorer la PRRT?

1. Personnalisation

- Standardiser la dose de radiation délivrée, et non l'activité injectée
- Pour chaque malade :
 - Maximiser la probabilité de réponse
 - Minimiser le risque de toxicité

2. Combinaison avec des radiosensibilisateurs

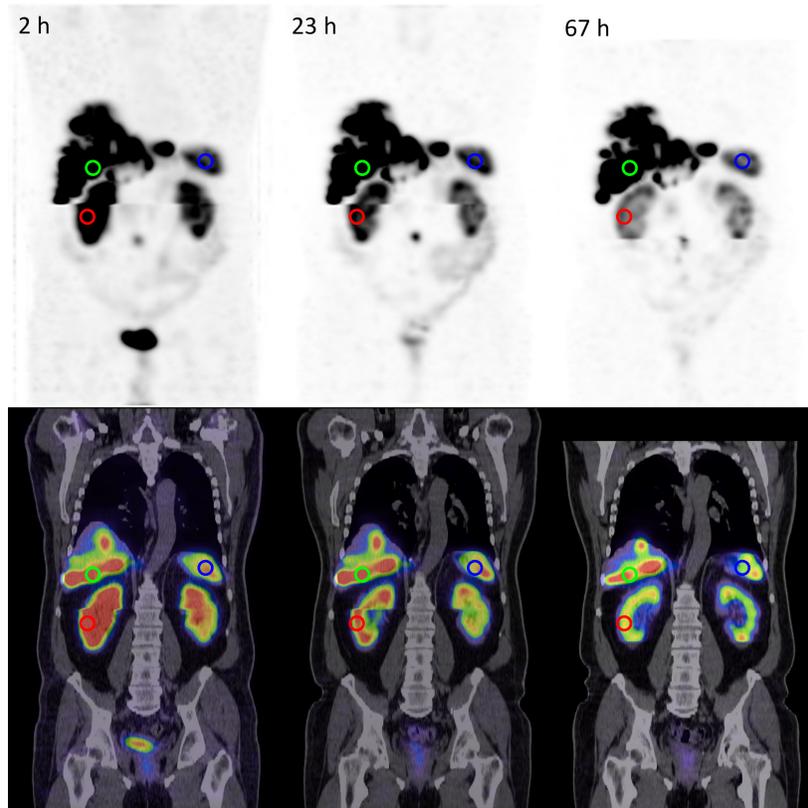
- Chimio/biothérapie (e.g. 5-FU, CAP, CAPTEM, PARPi)

3. Améliorer les radiopharmaceutiques

- Meilleure affinité pour SSTR (e.g., antagonistes SSTR)
- Radionucléides optimaux (e.g., émetteurs alpha)

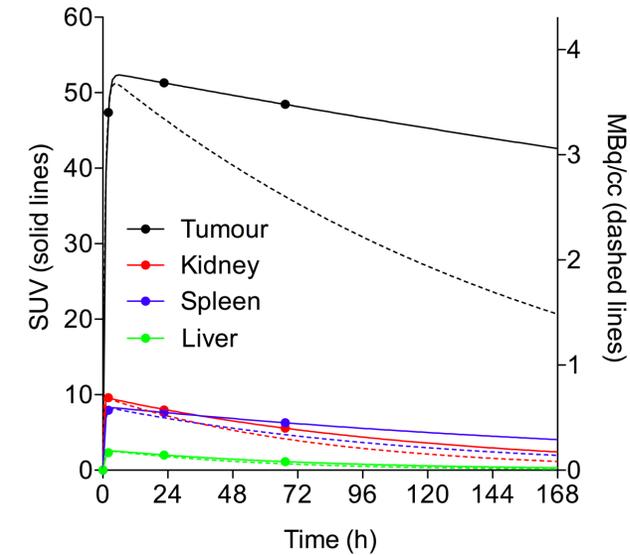
Dosimétrie par imagerie SPECT post-Tx

SPECT/CT sériée



Mesure concentration d'activité (VOI 2-cm)

Courbes temps-activité



Dosimétrie

	Dose (Gy)
Foie	0.97
Rein	4.8
Rate	6.0
Tumeur	56.8

Étude P-PRRT au CHU de Québec

Personalized PRRT of Neuroendocrine Tumours

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2019) 46:728–742
<https://doi.org/10.1007/s00259-018-4209-7>

ORIGINAL ARTICLE



Personalized ^{177}Lu -octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: initial results from the P-PRRT trial

Michela Del Prete^{1,2,3,4} · François-Alexandre Buteau^{1,2} · Frédéric Arsenault^{1,2,3,4} · Nassim Saighi^{1,2,3,4} · Louis-Olivier Bouchard^{1,5} · Alexis Beaulieu^{1,2} · Jean-Mathieu Beaugard^{1,2,3,4} 

Received: 24 July 2018 / Accepted: 30 October 2018 / Published online: 30 November 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Purpose Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is mostly administered using a fixed injected activity (IA) per cycle. This empiric regime results in highly variable absorbed doses to the critical organs and undertreatment of the majority of patients. We conceived a personalized PRRT protocol in which the IA is adjusted to deliver a prescribed absorbed dose to the kidney, with the aim to safely increase tumour irradiation. We herein report on the initial results of our prospective study of personalized PRRT, the P-PRRT Trial (NCT02754297).

Methods PRRT-naïve patients with progressive and/or symptomatic neuroendocrine tumour (NET) were scheduled to receive a four-cycle induction course of ^{177}Lu -octreotate with quantitative SPECT/CT-based dosimetry. The IA was personalized according to the glomerular filtration rate and the body surface area for the first cycle, and according to the prior renal Gy/GBq for the subsequent cycles. The prescribed renal absorbed dose of 23 Gy was reduced by 25–50% in case of significant renal or haematological impairment. Responders were allowed to receive consolidation or maintenance cycles, for each of which 6 Gy to the kidney were prescribed. We simulated the empiric PRRT regime by fixing the IA at 7.4 GBq per cycle, with the same percentage reductions as above. Radiological, molecular imaging, biochemical, and quality of life responses, as well as safety, were assessed.

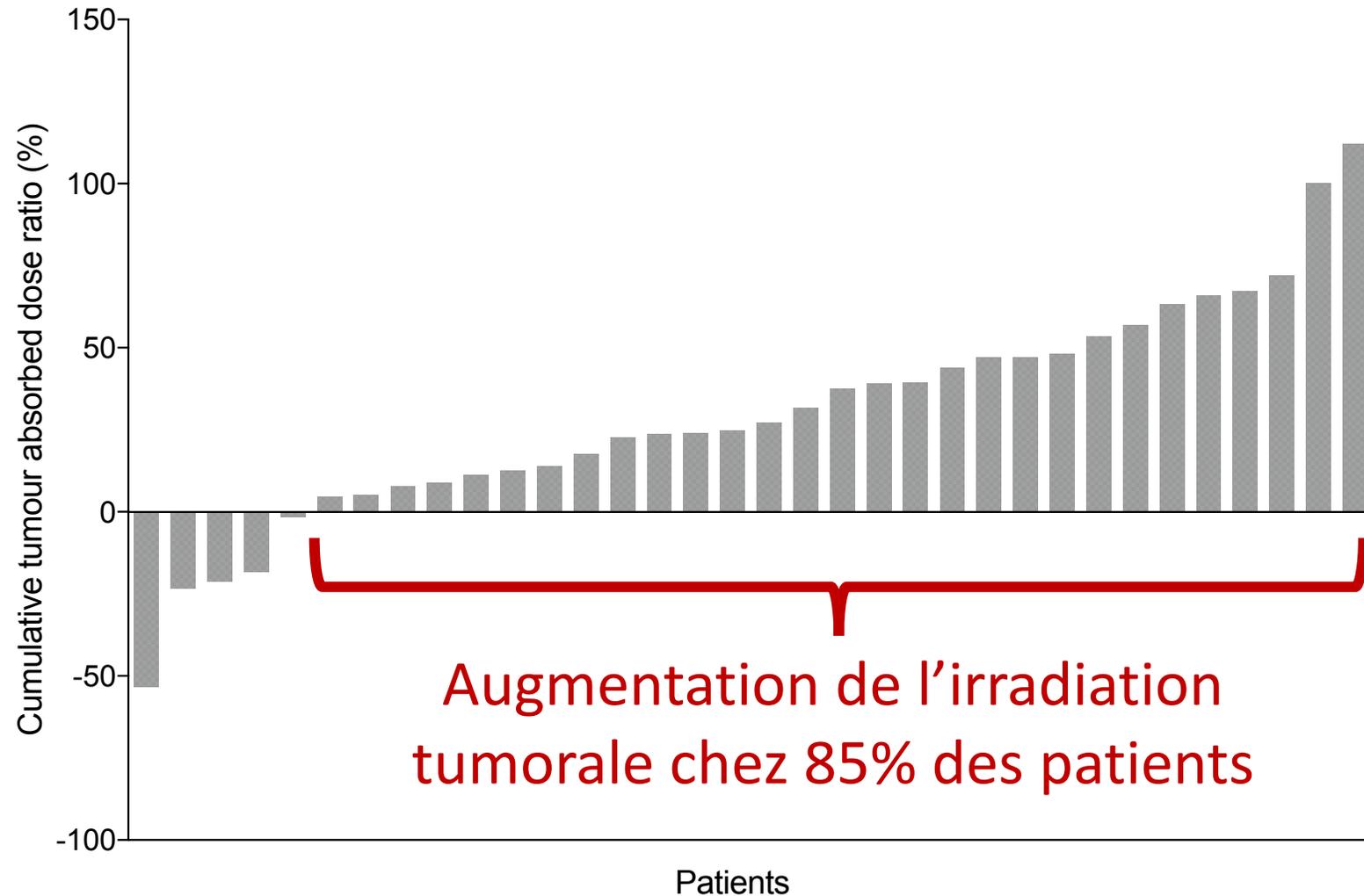
Results Fifty-two patients underwent 171 cycles. In 34 patients who completed the induction course, a median cumulative IA of 36.1 (range, 6.3–78.6) GBq was administered, and the median cumulative kidney and maximum tumour absorbed doses were 22.1 (range, 8.3–24.3) Gy and 185.7 (range: 15.2–443.1) Gy

Del Prete M et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46:728-742

Étude P-PRRT

- Essai prospectif, monocentrique, non-comparatif, de phase 2
- TNE progressive ou symptomatique positive à la TEP-⁶⁸Ga
 - **Toute origine et tout grade**
- 4 cycles d'induction de ¹⁷⁷Lu-octréotate personnalisés
 - Dose rénale prescrite: 23 Gy
- Issues:
 - Primaire: taux de réponse objective
 - Secondaires: PFS, OS, sécurité

Résultats préliminaires: dosimétrie (n=34)



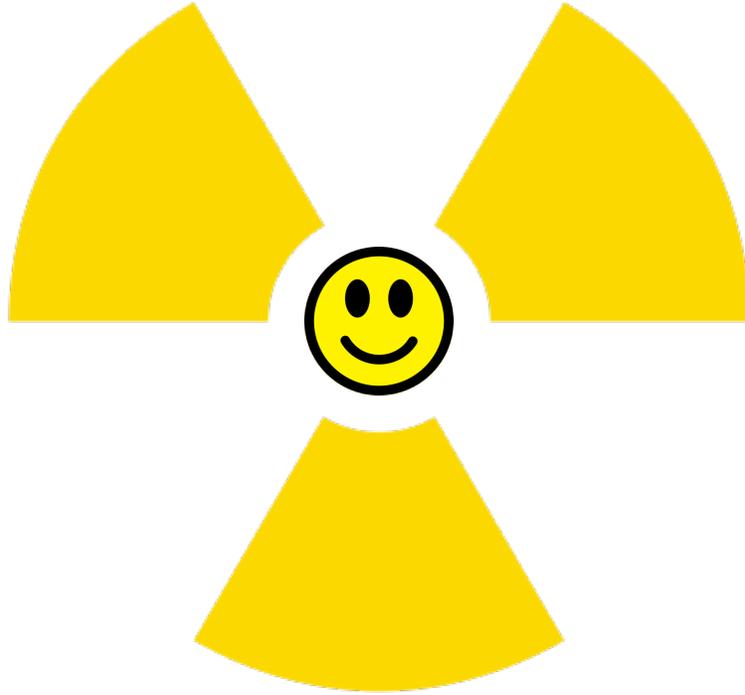
Résultats préliminaires: réponse (n=39)

	PR	MR	SD	PD
	no. (%)	no. (%)	no. (%)	no. (%)
Midgut (n=14)	0 (0.0)	6 (42.9)	6 (42.9)	2 (14.3)
Pancreatic (n=13)	4 (30.8) 85%	7 (53.8)	2 (15.4)	0 (0.0)
Others (n=12)	5 (41.7)	1 (8.3)	5 (41.7)	1 (8.3)
Total (n=39)	9 (23.1)	14 (35.9)	13 (33.3)	3 (7.7)

PRRT

- L'un des traitements palliatifs les plus efficaces pour les TNE progressives/symptomatiques :
 - Survie (PFS, OS)
 - Réponse objective
 - Qualité de vie
- Efficacité *prouvée* contre les TNE de l'intestin moyen
 - Reconnu efficace pour l'ensemble des TNEs gastro-entéro-pancréatiques
 - Rôle/séquençage à mieux définir pour les TNEs pancréatiques et autres TNEs
- Nombreuses approches possibles pour améliorer PRRT
 - Personnalisation
- Renaissance du concept de la **théranostique**
- Émergence de l'**oncologie nucléaire**

Questions?



Merci!