

Recherche translationnelle

Optimisation de la RIV dans les TNE pancréatiques

Dr Clément Morgat, radiopharmacien, MCU-PH. CHU de Bordeaux

Liens d'intérêt

- AAA/Novartis : ^{177}Lu -DOTATATE et prise en charge déplacement

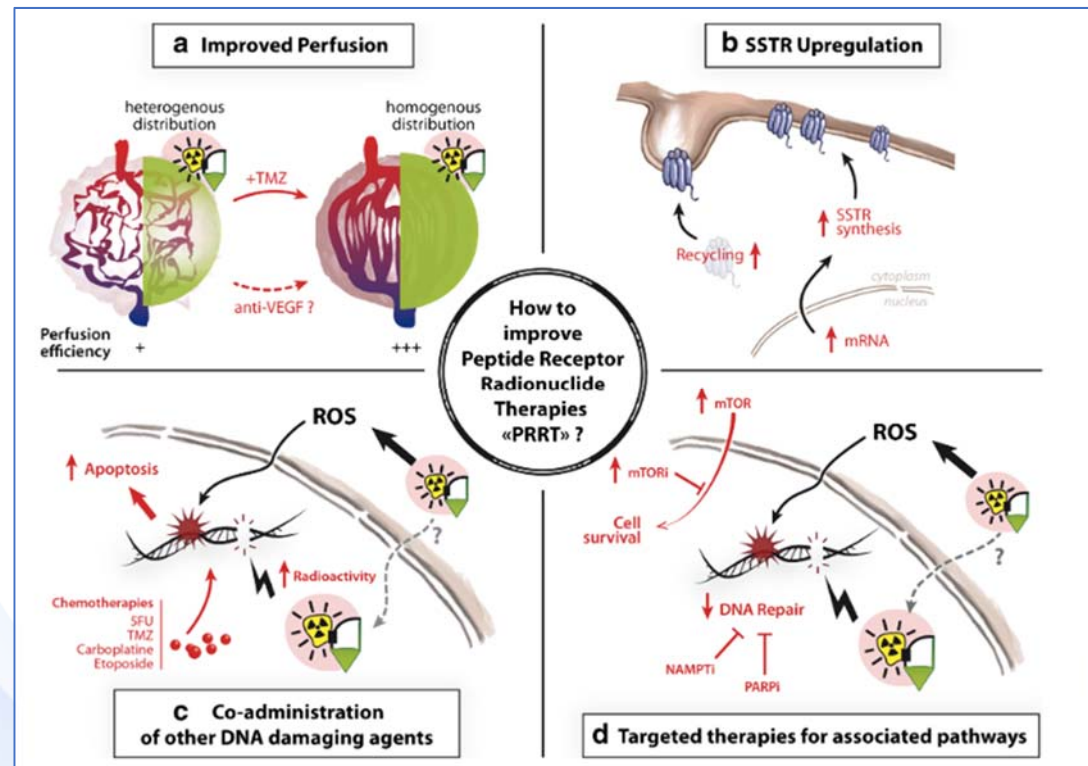
Perspectives de recherche

Au-delà des analogues agonistes de la somatostatine – association(s)

• Pourquoi associer?

Hypothèses :

- Homogénéiser la distribution
- Augmenter la synthèse de protéines SSTR
- Radiosensibiliser les cellules SSTR+
- Cibler les voies cellulaires impactées par la RIV



Adant et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020 (review)

Perspectives de recherche

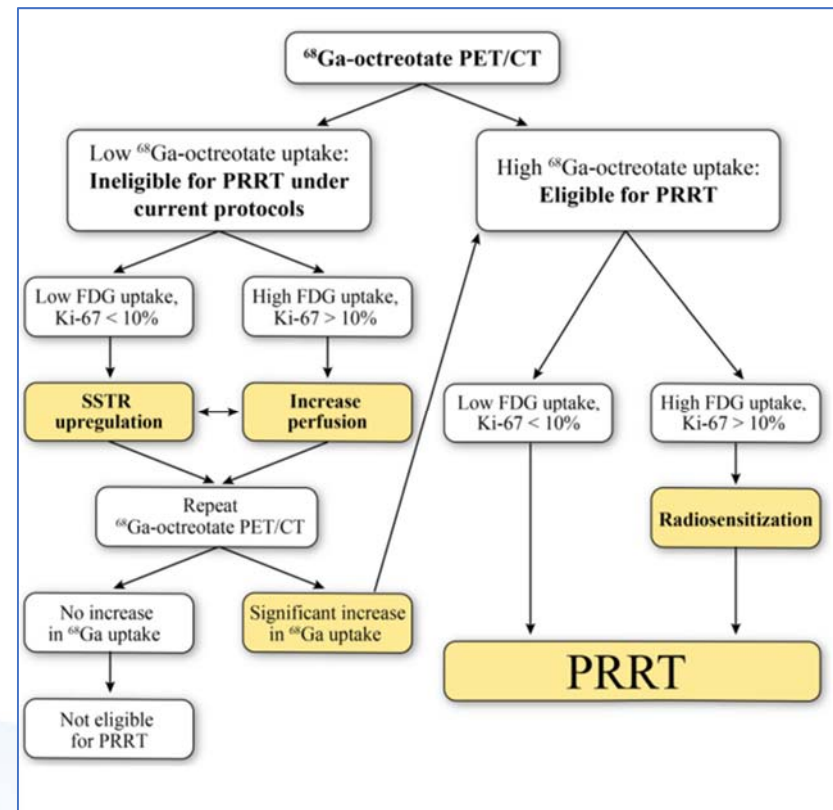
Au-delà des analogues agonistes de la somatostatine – association(s)

• Pourquoi associer?

Hypothèses :

- Homogénéiser la distribution
- Augmenter la synthèse de protéines SSTR
- Radiosensibiliser les cellules SSTR+
- Cibler les voies cellulaires impactées par la RIV

→ Un algorithme clinique a été proposé



Adant et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020 (review)

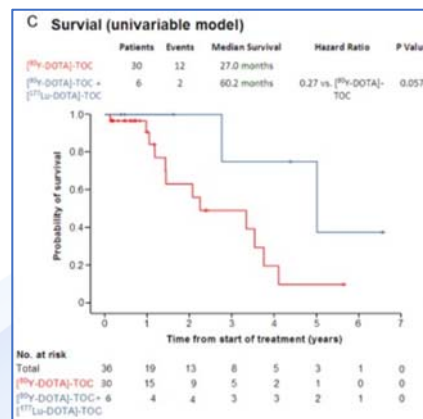
Perspectives de recherche

Prendre en compte l'hétérogénéité tumorale – Associer des émetteurs β^- avec des parcours différents

Hypothèses :

- Yttrium-90 pour les contingents tumoraux de grandes tailles
- Lutétium-177 pour les contingents tumoraux de plus petites tailles

^{90}Y -DOTATATE et ^{177}Lu -DOTATATE sont injectés en même temps (ratio 1:1) ou l'un après l'autre



Co-injection $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC

→ Toxicité comparable à RIV classique

→ La taille tumorale doit être choisie avec précaution

Dumont et al, Am J Nucl Med Mol Imaging, 2015

Perspectives de recherche

Au-delà des analogues agonistes de la somatostatine – imagerie avec des antagonistes

• Pourquoi les antagonistes ?

Hypothèses :

- Se lie à plus de récepteurs tumoraux que les agonistes (x 4)
- Moins de fixation physiologique

Cas d'un patient TNE pancréatique G2, Ki-67 15 %

A : MIP ^{68}Ga -DOTA-LM3 (antagoniste)

B : MIP ^{68}Ga -DOTATATE (agoniste)

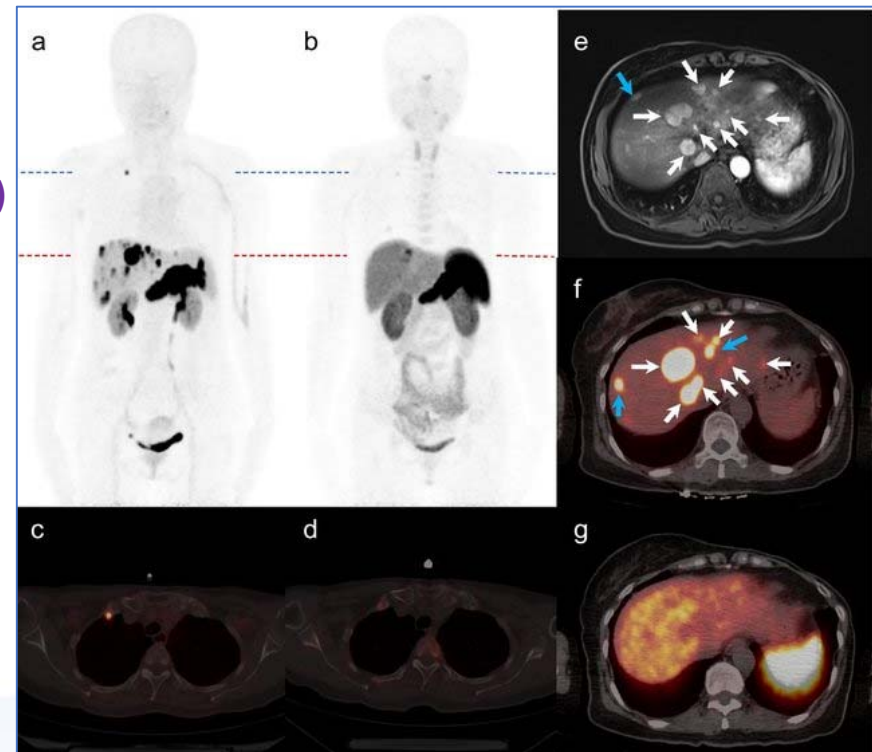
C : métastase osseuse visualisée en TEP ^{68}Ga -DOTA-LM3

D : métastase osseuse non vue en TEP ^{68}Ga -DOTATATE

E : IRM

F : fusion TEP/IRM ^{68}Ga -DOTA-LM3

G : fusion TEP/IRM ^{68}Ga -DOTATATE



Zhu et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022

Perspectives de recherche

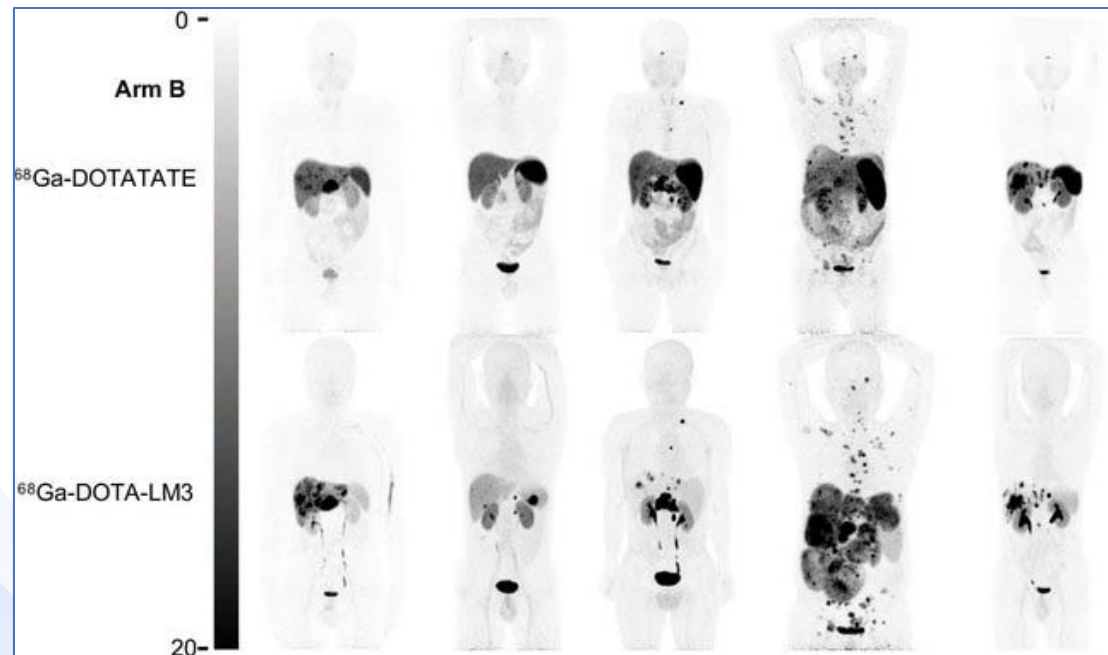
Au-delà des analogues agonistes de la somatostatine – imagerie avec des antagonistes

• Pourquoi les antagonistes ?

Hypothèse :

- Se lie à plus de récepteurs tumoraux que les agonistes (x 4)
- Moins de fixation physiologique

Plusieurs antagonistes sont en évaluation (DOTA-LM3, NODAGA-LM3, DOTA-JR11, LM4, ...)



Zhu et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022

Perspectives de recherche

Au-delà des analogues agonistes de la somatostatine – thérapie avec des antagonistes

• Pourquoi les antagonistes ?

Hypothèse :

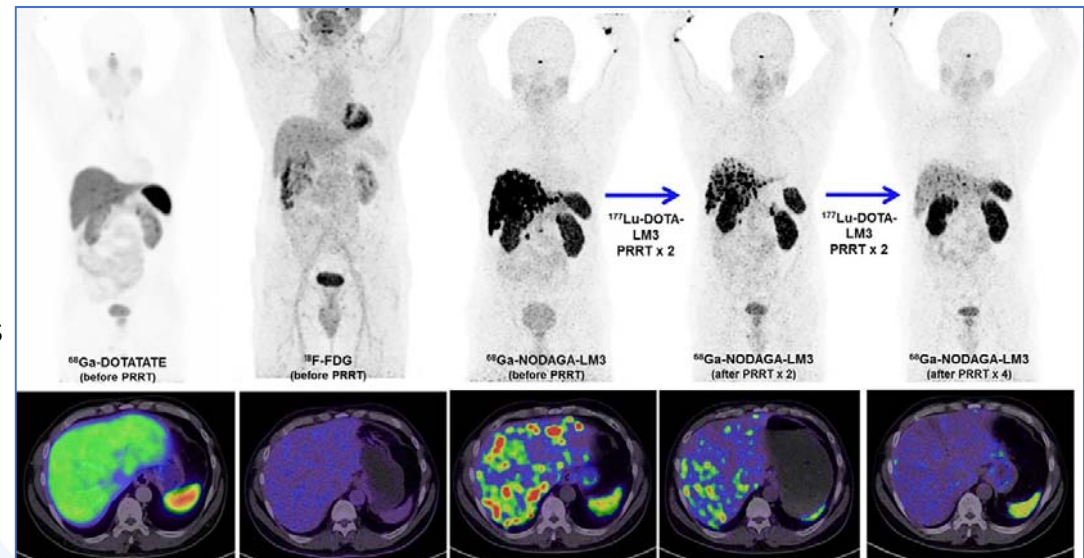
- Se lie à plus de récepteurs tumoraux que les agonistes (x 4)
- Moins de fixation physiologique

Évaluation de l'efficacité TNE pancréatique G2, Ki-67 13 %

Thérapie de référence (6-TC, AT, Elvaparone) (CTC3, 8 %)
En TEP/TDM un peu plus fréquente qu'avec les agonistes
3 : TEP/TDM pré-thérapie ⁶⁸Ga-NODAGA-LM3
4 : TEP/TDM après 2 cycles ¹⁷⁷Lu-DOTA-LM3
5 : TEP/TDM après 2 autres cycles ¹⁷⁷Lu-DOTA-LM3

Impact sur les paramètres de laboratoire

Pas de changement créat, pas d'hépatotoxicité
Pas de modification du débit d'extraction tubulaire



Baum et al, J Nucl Med 2021

Perspectives de recherche

Augmenter la dose déposée aux cellules tumorales– les émetteurs alpha

- Pourquoi les émetteurs alphas?

Hypothèse :

- Augmenter la dose → augmenter l'efficacité

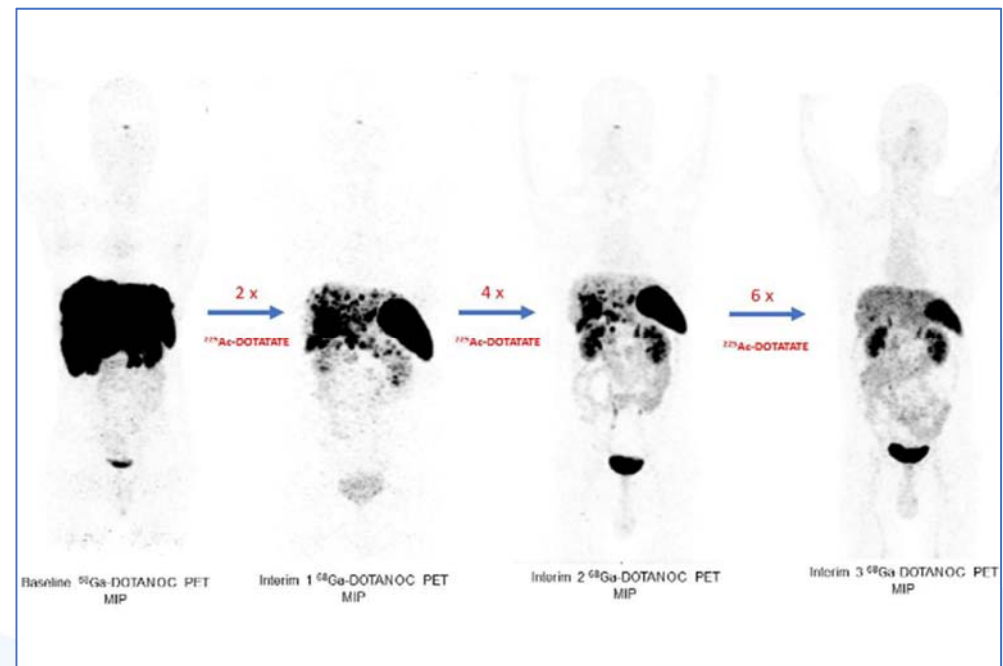
91 patients traités (100 kBq/kg, activité cumulée max 111 MBq) + gemcitabine (radiosensibilisant)

A : MIP ^{68}Ga -DOTANOC (agoniste) avant thérapie

B : MIP ^{68}Ga -DOTANOC après 2 cycles ^{225}Ac -DOTATATE

C : MIP ^{68}Ga -DOTANOC après 4 cycles suppl ^{225}Ac -DOTATATE

D : MIP ^{68}Ga -DOTANOC après 6 cycles suppl ^{225}Ac -DOTATATE



Ballal et al, J Nucl Med, 2022

Perspectives de recherche

Augmenter la dose déposée aux cellules tumorales– les émetteurs alpha

- Pourquoi les émetteurs alphas ?

Hypothèse :

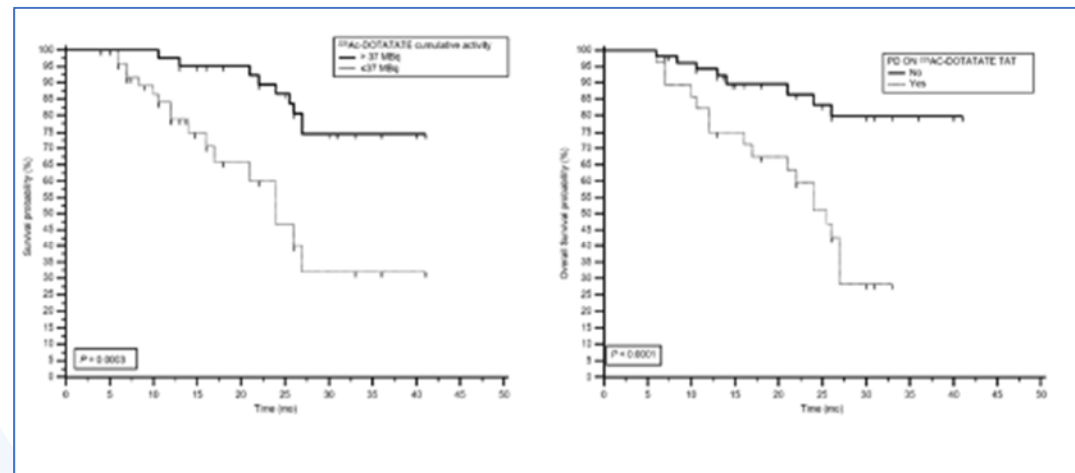
- Augmenter la dose → augmenter l'efficacité

Survie globale

A : meilleure si > 37 MBq

B : meilleure si pas de progression avec ^{225}Ac

→ La toxicité à long terme reste à évaluer



Ballal et al, J Nucl Med, 2022

Perspectives de recherche

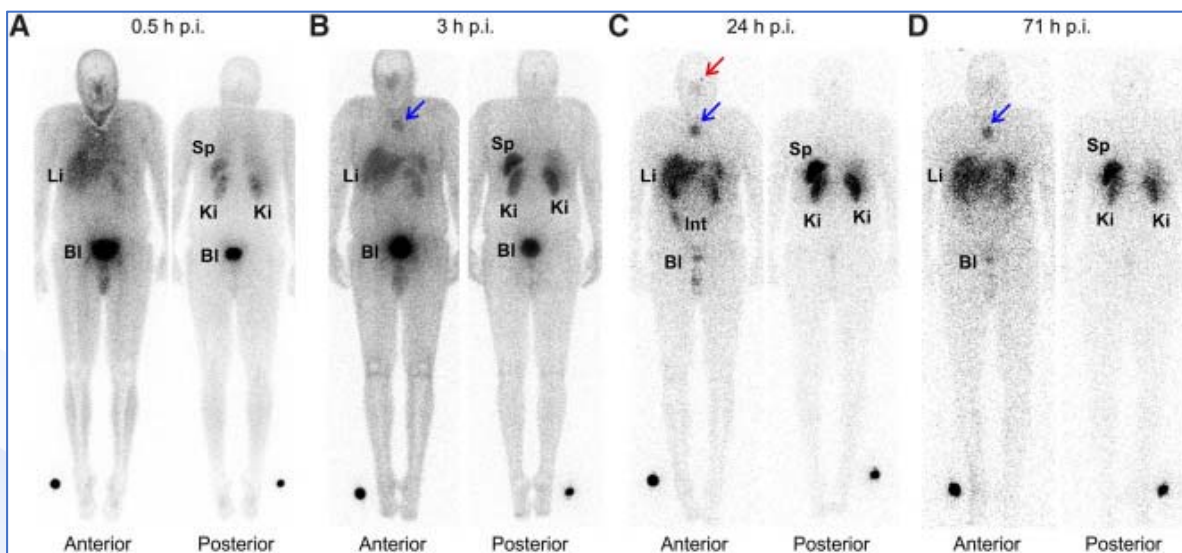
Augmenter la dose déposée aux cellules tumorales– les émetteurs Auger

- Pourquoi les émetteurs Auger ?

Hypothèse :

- Augmenter la dose → augmenter l'efficacité

Imagerie ^{161}Tb (SPECT)



→ Sa place par rapport aux ^{177}Lu et ^{225}Ac doit encore être étudiée

Baum et al, J Nucl Med, 2021

Perspectives de recherche

Trouver des cibles alternatives pour adresser des radioéléments thérapeutiques

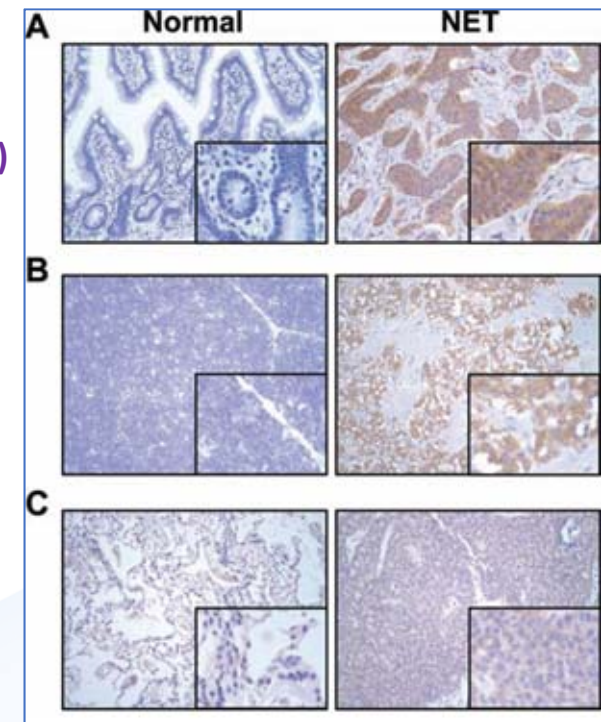
Hypothèse :

- Nouvelle(s) cible(s) → nouvelle(s) possibilité(s) de thérapie (radioactive ou non)

Parmi les cibles identifiées :

- PD-L1 (GEP-NET de hauts grades)
- Système de la neurotensine (un neuropeptide, ses récepteurs exprimés dans 100 % TNE testées)

→ Des comparaisons sont nécessaires avec le système de la somatostatine



Kim et al, *Oncotarget*, 2015 ; Kim et al, *Neoplasia*, 2018 ; Rosner et al *Transl Oncol*, 2022

RIV et cancer du pancréas

Perspectives de recherche

Trouver des cibles permettant un adressage des radioéléments

- **Quelles cibles ?**

Ecueil : le cancer du pancréas est peu radiosensible, la RIV seule a peu de chances d'être efficace (association)

Possibilité (liste non exhaustive) :

- **Trop-2 (trophoblast cell surface antigen-2) dont la forte expression est associée à moins bon pronostic**
 - **Développement anticorps ^{64}Cu (TEP) et ^{177}Lu (RIV) sur modèle murin**
 - **Suppression de 94,24 % des cellules tumorales**

→ **Des comparaisons sont nécessaires avec le système de la somatostatine**

Fong et al, Oncotarget, 2008; Li et al, EJNMMI, 2022;

Merci de votre attention

Discussions

Q&R