TOXICITÉ DU TRAITEMENT PAR ^{177}LU-DOTATATE AU CHUS : ÉTUDE LOCALE RÉTROSPECTIVE DE QUALITÉ DE L'ACTE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

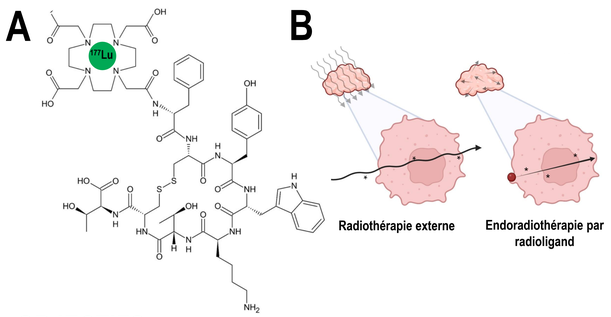
M-C Milot, A Dupuis, É Rousseau. Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

INTRODUCTION

Tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE GEP) :
- Incidence estimée à 6 personnes/100 000 par année.

Pour les tumeurs non résécables ou progressant malgré les traitements systémiques de première ligne (analogues de la somatostatine), le ^{177}Lu-DOTATATE constitue une option thérapeutique ciblant les récepteurs de la somatostatine (Fig. 1).
- Approuvé par Santé Canada depuis 2019
- Offert au CHUS depuis 2021
- Cinquantaine de patients traités

Fig. 1 ^{177}Lu-DOTATATE (A, CC0) cible les récepteurs de la somatostatine surexprimés par les TNE GEP. B) Schématisation vulgarisée : En se décomposant par voie β-, les électrons parcourent une courte distance dans les tissus (portées moy. 0.23 mm; max. 1.8 mm) et induisent des bris à l'ADN pouvant induire la mort cellulaire. (1)



OBJECTIFS

Objectif primaire

Caractériser la toxicité du ^{177}Lu-DOTATATE au CHUS et comparer sa fréquence et sa sévérité aux données publiées.

Objectifs secondaires

Évaluer l'association entre la toxicité et les caractéristiques cliniques des patients (âge, comorbidités, insuffisance rénale chronique (IRC), atteinte mésentérique/péritonéale, chimiothérapie ou radiothérapie antérieure à vie) et du traitement (corticostéroïdes, toxicité par cycle reçu).

À partir des résultats, estimer la taille d'un échantillon populationnel nécessaire pour une étude prospective sur l'évolution de la toxicité selon le nombre de cycles reçus.

Dans le cadre de cette présentation, une revue de littérature est également effectuée.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Efficacité du ^{177}Lu-DOTATATE

En études de phase 3 comparant le ^{177}Lu-DOTATATE (7,4 GBq Iv q8 semaines, x4 cycles) combiné à l'octréotide (30 mg IM q4 semaines) à l'octréotide seul (60 mg IM q4 semaines) :
- ↑ significative de la survie sans progression pour les TNE GEP de l'intestin moyen de grade 1 ou 2 (taux de 65% vs 11% à 20 mois) (NETTER-1, n = 229) (2)
- ↑ non significative de la survie globale médiane de 12 mois (48 vs 36 mois) (NETTER-1, à 5 ans) (3)
- ↑ significative de la survie sans progression médiane de 14 mois (23 vs 9 mois) pour les TNE GEP grade 2 élevé ou 3 (NETTER-2, n = 226) (4)

Toxicité à court terme : les effets indésirables fréquents

Tableau 1. Résumé des résultats généraux de toxicité aigüe pour les principales études prospectives

Toxicités	Étude	^{177}Lu-DOTATATE + 30 mg octréotide q4s.	60 mg octréotide q4s (standard)	Valeurs p *
Tous effets indésirables liés au traitement	NETTER-1	86% (95/111)	31% (34/110)	p < 0,001
	NETTER-2	69% (101/147)	59% (43/73)	p = 0,14*
Tous effets indésirables grade ≥ 3 liés au traitement	NETTER-1	9% (10/111)	1% (1/110)	p = 0,01
	NETTER-2	16% (23/147)	4% (3/73)	p = 0,01*
Arrêt secondaire à des effets indésirables [liés au traitement]	NETTER-1	6% (7/111) [5% (5/111)]	9% (10/110) [0]	0.46 [0.06]
	NETTER-2	5% (3 cas pour ^{177}Lu-D. et 5 pour octréotide) (8/147)	3% (2/73)	p = 0.36*
Diminution de dose nécessaire	NETTER-1	8/111	-	-
	NETTER-2	2% (3/147)	1% (1/73)	p = 0.73*

* p calculés à partir des données publiées pour NETTER-2 (Test χ^2, Excel)

Effets indésirables avec Δ significative survenant chez ≥ 10% de la cohorte (NETTER-1) :
- Nausée, vomissements, fatigue, ↓ appétit, céphalée, alopécie (seul significatif NETTER-2)

Ø décès secondaire à la toxicité aigüe

Similaire en étude rétrospective NETTER-R (TNE pancréatiques de grade (gr) 1 et 2 (n = 110) avec 3 décès (gr 5) : abcès abdominal, encéphalopathie métabolique et embolie pulmonaire. (5)

Tableau 2. Résumé des résultats de toxicité hématologiques aiguës/ subaiguës pour les principales études prospectives

Toxicités	Étude	^{177}Lu-DOTATATE + 30 mg octréotide q4s.	60 mg octréotide q4s (standard)	Valeurs p *
Lymphocytopénie	NETTER-1	18% (20/111) Gr ≥3 : 9%	2% (2/110) Gr ≥3 : 0%	p < 0,001
	NETTER-2	11% (16/147) GR ≥3 : 5%	0% (0/73) Gr ≥3 : 0%	p = 0,003*
Thrombocytopénie	NETTER-1	25% (28/111) Gr ≥3 : 1%	1% (1/110) Gr ≥3 : 0%	p < 0,001
	NETTER-2	17% (25/147) Gr ≥3 : 1%	6% (4/73) Gr ≥3 : 0%	p = 0,02*
Anémie	NETTER-1	14% (16/111) Gr ≥3 : 0	5% (6/110) Gr ≥3 : 0	p = 0,04
	NETTER-2	20% (29/147) Gr ≥3 : < 1%	7% (5/73) Gr ≥3 : 1%	p = 0,01*
Leucopénie	NETTER-1	10% (11/111) Gr ≥3 : 1%	1% (1/110) Gr ≥3 : 0%	p = 0,005
	NETTER-2	13% (19/147) Gr ≥3 : 2%	4% (3/73) Gr ≥3 : 0%	p = 0,04
Neutropénie**	NETTER-1	5% (6/111) Gr ≥3 : 1%	1% (1/110) Gr ≥3 : 0	p = 0,12

* p calculés à partir des données publiées pour NETTER-2 (Test χ^2, Excel) ** ø données pour NETTER-2

Similaires pour NETTER-R et méta-analyses (incluant parfois d'autres types de TNE) (6–9) Exception : ERASMUS (10):
- Étude rétrospective 610 patients «uniformes» traités pour TNE de l'intestin antérieur, moyen et postérieur, des bronches et de primaire inconnu
- Toxicité lymphocytaire de gr ≥ 3 chez 50% de la cohorte
- Autres cytopénies de gr 3 et 4 combinées : 10%

Toxicité rénale

- Néphrotoxicité de gr ≥ 3 la plus élevée : NETTER-1 5% vs 4%
- NETTER-1 : Δ de la clairance de la créatinine plasmatique en comparaison à la base similaire dans les deux groupes (-21.6 ml/min ± 11.7) pour 177Lu-D. (n = 11) vs -24.7 ml/min ± 22.14 pour contrôle (n = 17)

Effets indésirables aigus et graves mais rares

- Crises hormonales : 1% pour ERASMUS, 0 pour les études NETTER, 0.6-3.5% pour les études rétrospectives identifiés incluant ERASMUS (11 cas)
- Encéphalopathie hépatique : 1 cas relié à l'infusion d'acides aminés (NETTER-1)
- Ascites : 1 cas sévère (NETTER-1)
- Syndrome de lyse tumorale : 2% en étude rétrospective (4 cas), 0 pour les études NETTER et ERASMUS
- Obstruction intestinale aigüe : 3-5% (5 et 4 cas) en études rétrospectives, 5 cas NETTER-2, 0 pour NETTER-1 et ERASMUS

Ø mention d'insuffisance hépatique de g 3 ou 4, même chez les patients avec un fardeau métastatique hépatique important (> 50%). (11)

Néoplasies secondaires

Tableau 3. Résumé des cas rapportés de néoplasies secondaires potentielles

	Syndrome myélodysplasique (SMD)	Leucémie aigüe (LA), myéloïde si précisé (LMA)
NETTER-1	2% (2/111), dont un décès (actd. chimiothérapie alkylante)	0
NETTER-2 (résultats initiaux)	< 1% (1/147), à 14 mois de la première dose	0
NETTER-R	0 (suivi médian 25 mois (2-123 mois)	0 (suivi médian 25 mois (2-123 mois)
ERASMUS	2% (9/581)	< 1% (4/581)

En revue de littérature, néoplasies secondaires de l'ordre de 0.5-5%. (7,8,11)

Les facteurs influençant la toxicité

En études rétrospectives (10,12,13,15–18), associations entre :
- Âge : néphrotoxicité, peu de Δ
- Nombre de cycles : hématotoxicité aigue (au 1er) et néphrotoxicité (nb total)
- ATCD de chimiothérapie, chimioembolisation transartérielle, radiothérapie : hématotoxicité aigue et à long terme, néphrotoxicité
- Nb de comorbidités et HTA : néphrotoxicité
- Métastases osseuses ou viscérales (SMD/LA), hépatique ou péritonéale (hépatoxicité)
- Ø IRC

MÉTHODOLOGIE PROPOSÉE

1. Recrutement de l'échantillon de convenance
- ≥ 18 ans
- ≥ 1 cycle de ^{177}Lu-DOTATATE au CHUS*
- Suivi ≥ 30 jours après le dernier cycle ou décès ≤ 30 jours du dernier cycle
- Ø Chimiothérapie ou traitement à visée curative conjoint, sauf analogues de la somatostatine
- Dossier Ariane insuffisant

2. Collecte de données par révision de dossier

3. Analyse statistique *

Pour la toxicité de tous grades et la toxicité sévère (grades CTCAE v5.0 ≥ 3) :
Obj. primaire : Intervalle de confiance et Score de Wilson pour comparaison à la littérature
Obj. secondaires :
- Test de Fisher et risque relatif pour comparaison de la toxicité en fonction des caractéristiques nominales
- Régression logistique pour évaluer l'effet de l'âge
- Modèle de régression logistique mixte pour évaluer de l'effet du nombre de cycle

*toutes indications de traitement acceptées pour la portion qualité de l'acte. Seuls les cas pour TNE GEP inclus pour analyse statistique.

CONCLUSION

- Traitement améliorant la survie sans progression
- Toxicité principalement digestive et hématologiques, risque néphrologique à surveiller
- Études prospectives à poursuivre pour connaître les effets rares, dont le risque de néoplasies secondaires

Retombées attendues de l'étude proposée

- Caractériser la toxicité et les complications du ^{177}Lu-DOTATATE chez les patients traités au CHUS
- Assurer la qualité du service en comparant les données locales à la littérature
- Déterminer les facteurs influençant la toxicité
- Améliorer et personnaliser les pratiques locales du traitement des TNE GEP

CENTRE DE RECHERCHE CHUS

Merci au service de médecine nucléaire, particulièrement à l'équipe technique, pour l'implantation du programme d'endoradiothérapie au CHUS.

RÉFÉRENCES

1. Gouv. du Canada. Sommaire des motifs de décision portant sur Lutathera [Internet]. [cité 26 janv 2025].
2. Strosberg J, *et al.* Phase 3 Trial of ^{177} Lu-DOTATATE […]. N Engl J Med. 12 janv 2017;376(2):125-35.
3. Strosberg J, *et al.* 177Lu-DOTATATE plus long-acting […]. Lancet Oncol. déc 2021;22(12):1752-63.
4. Singh S, *et al.* [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting […]. The Lancet. 29 juin 2024;403(10446):2807-17.
5. Clement D, *et al.* Efficacy and safety of […] . Eur J Nucl Med Mol Imaging. 1 août 2022;49(10):3529-37.
6. Sataphathy S, Mittal BR. 177 Lu-DOTATATE peptide […]. Nucl Med Commun. déc 2019;40(12):1195-203.
7. Ma J, *et al.* Efficacy and safety of 177Lu-DOTATATE […]. Front Oncol. 24 nov 2022;12:993182.
8. Su D, *et al.* […] Pheochromocytomas and Paragangliomas […]. Front Oncol. 6 juill 2023;13:1141648.
9. Hertelendi M, *et al.* Efficacy and safety […]. Biomedicines. 27 mars 2023;11(4):1024..
10. Brabander T, *et al.* Long-term efficacy, […]. Clin Cancer Res. 14 août 2017;23(16):4617-24.
11. Di Franco M, *et al.* Radionuclide theranostics […]. Curr Oncol Rep. mai 2024;26(5):538-50.
12. Alsadik S, *et al.* […] chronic kidney disease. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. oct 2022;63(10):1503-8.
13. Theiler D, *et al.* Safety […] in elderly neuroendocrine tumor patients. Cancers. 15 déc 2021;13(24):6290.
15. Dubois J, *et al.*. Short-Term Biological […]. Cancer Biother Radiopharm. 1 juin 2024;39(5):381-9.
16. Bodei L, *et al.* Long-term tolerability of PRRT […]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 1 janv 2015;42(1):5-19.
17. Chen L, *et al.* 177Lu-DOTATATE in older patients […]. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 1 oct 2021;48(11):3582-94.
18. Xu T, *et al.* Peptide Receptor Radionuclide […]. J Cancer Res Clin Oncol. 2 nov 2024;150(11):485.

Fig. 1 A) Image disponible par licence *Creative Commons Attribution* (CC0). Reprise de Lindberg *et al.* Progress and Future […]. Molecules, 2021, 21, 6042. ^{177}Lu ajouté.
B) Schéma par MC Milot avec droit de publication Biorender, licence étudiante, 2022.

ATCD : antécédent, Gr : grade, HTA : hypertension artérielle, IRC: insuffisance rénale chronique LA : leucémie aigue, SMD : syndrome myélodysplasique, TNE GEP : tumeur neuroendocrine gastroentéropancréatique