

CAS CLINIQUE

1^{ère} Journée RENATEN Nouvelle-Aquitaine
04 mars 2022



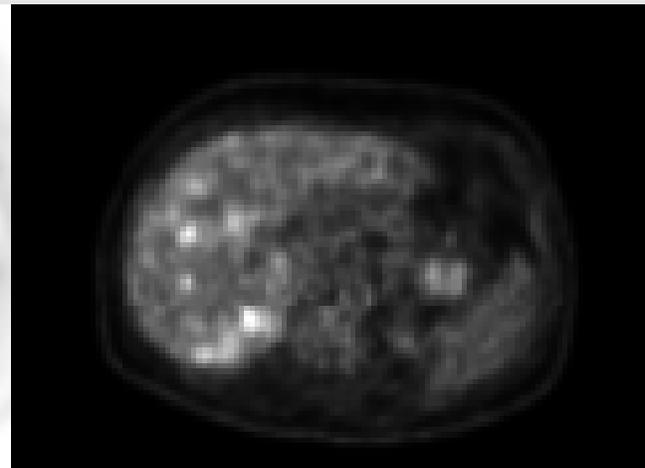
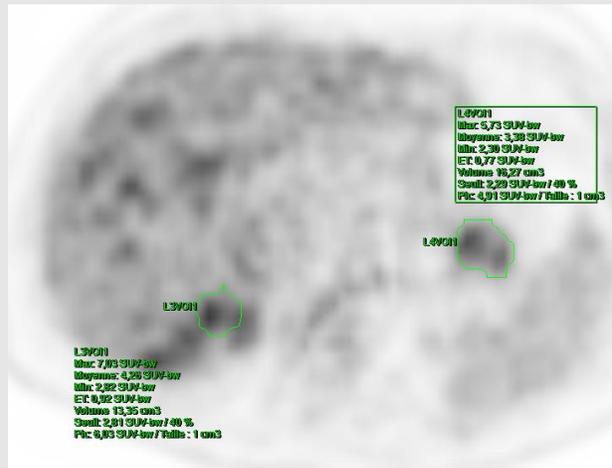
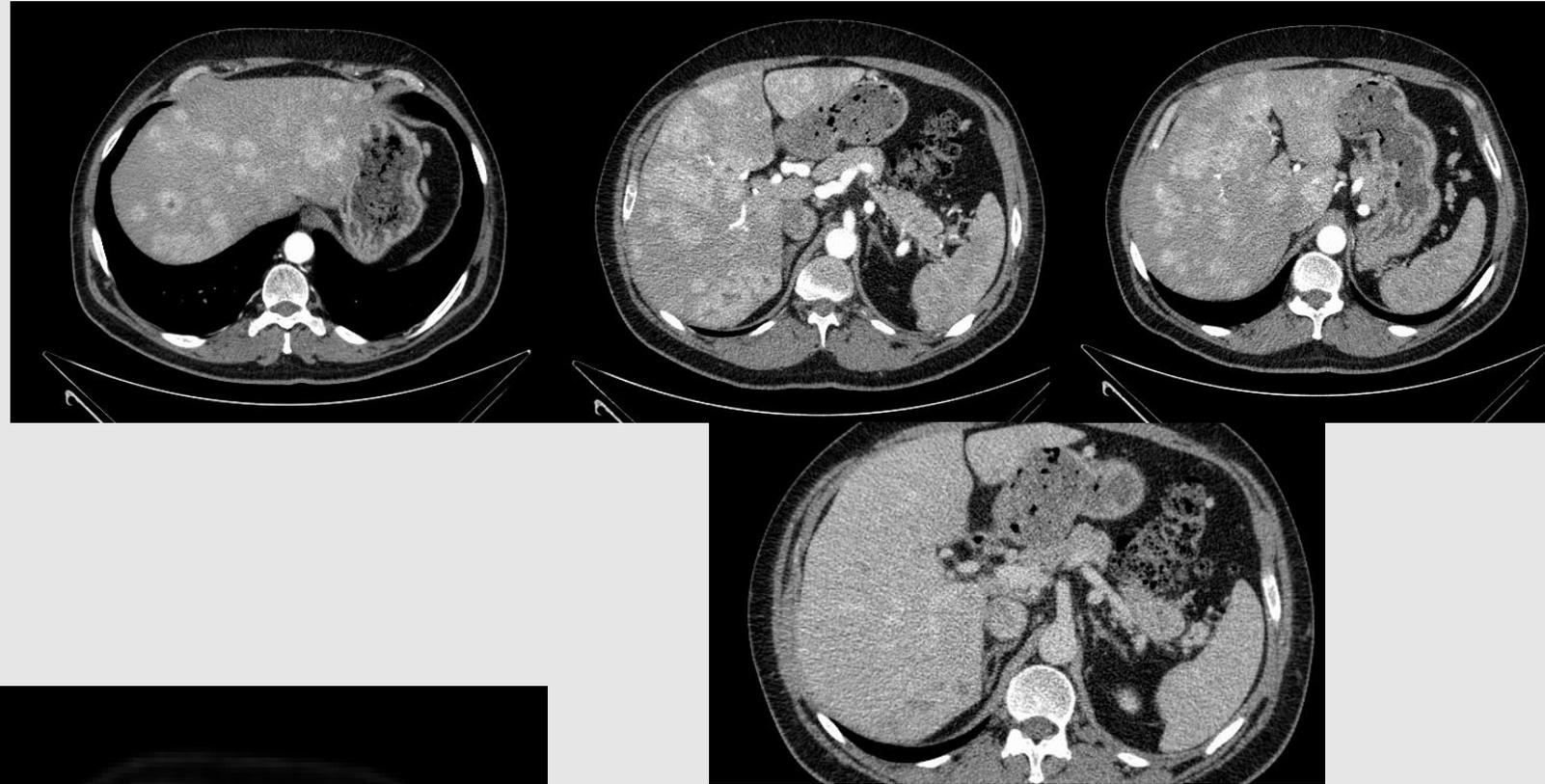
Dr Aurélie FERRU
Oncologie médicale
Pôle régional de cancérologie
CHU Poitiers

Cas clinique

- Mr J. 45 ans en 2013
- Aucun ATCD personnel ou familial
- Hospitalisé pour AEG, nausées, vertiges
- insuffisance rénale aiguë liée à Hypercalcémie maligne à 3,9 mmol/l
- Transfert en réanimation, 1 séance de dialyse
- Bilan de l'hypercalcémie :
 - *Hypophosphorémie*
 - *PTH < 6 pmol/ml (N entre 15 et 65).*
 - *TSH normale*
 - *1,25 OH vitamine D normale*
 - *25 OH vitamine D normale*
 - *PTHrp 90 pg/ml (N<13)*

Cas clinique

- **Scanner TAP** : atteinte hépatique bilobaire, lésions hypervasculaires au temps artériel, lésion de la queue du pancréas, pas d'anomalie pulmonaire ou osseuse
- **TEPscan 18FDG**
11/03/2013 :



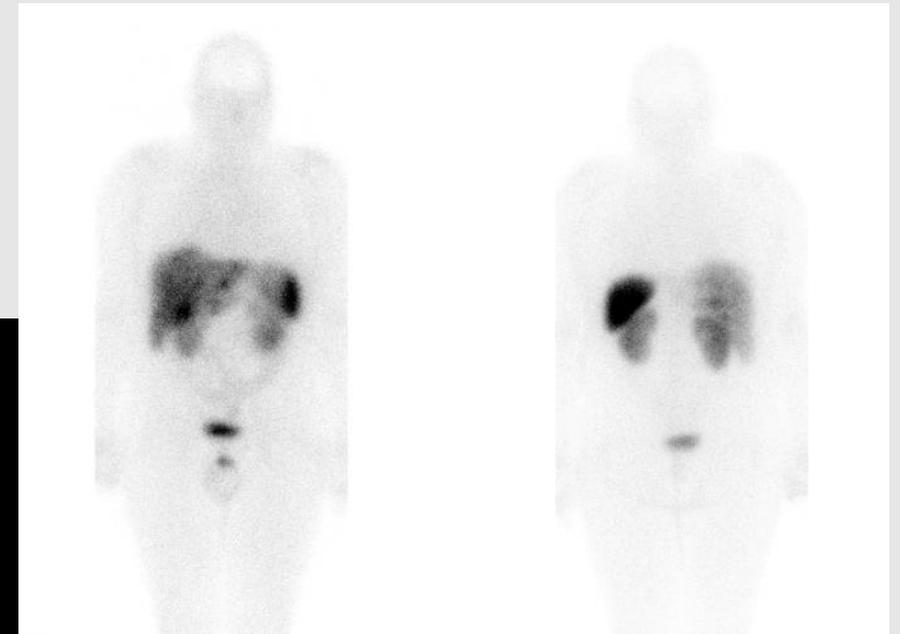
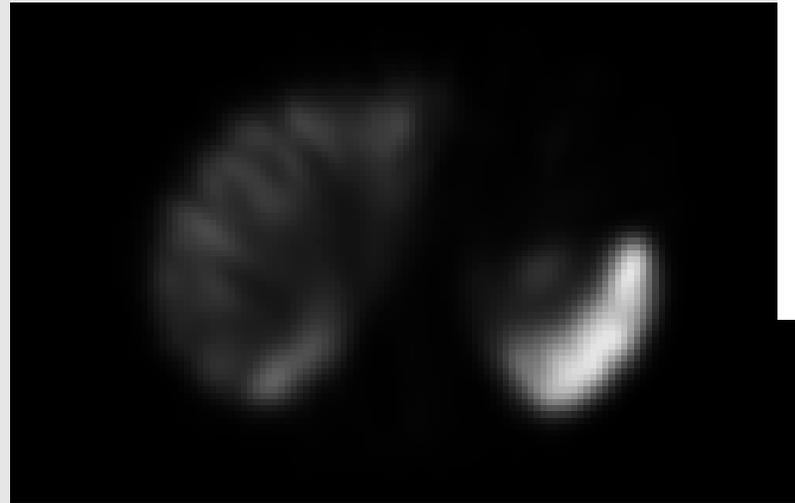
Cas clinique

- **Biopsie hépatique le 28.02.2013 :**

Métastase hépatique d'une Tumeur neuro-endocrine bien différenciée de grade 1 avec Ki67 à 1% exprimant la chromogranine A, la synaptophysine et le CD 56

- **Scintigraphie à l'octréoscan 14.03.2013 :**

Hyperfixations pathologiques du traceur au niveau de la queue du pancréas ainsi qu'au niveau du foie. Pas d'autre foyer pathologique discernable.



Tumeurs fonctionnelles pancréatiques

- Insulinome
- Gastrinome (syndrome de Zollinger Elison)
- Glucagonome
- VIPome
- Somatostatino

Et

- Hypercalcémie maligne par sécrétion de PTHrp

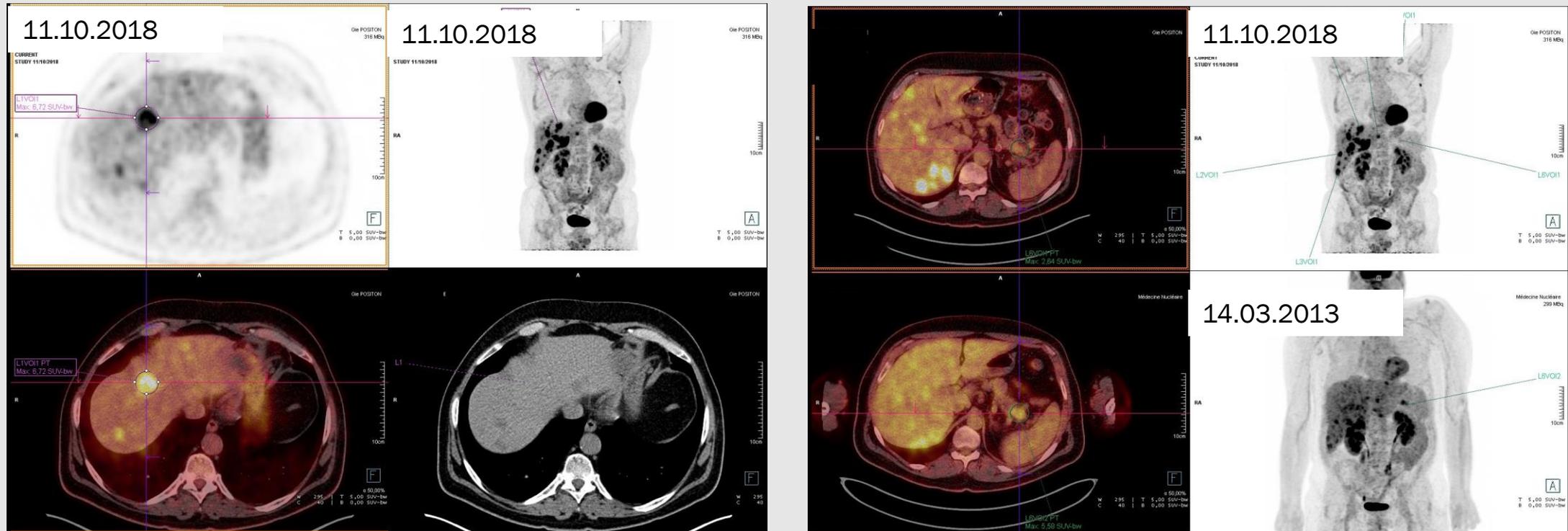
Cas clinique-prise en charge

- Mars 2013 à octobre 2013 :
Traitement de l'hypercalcémie par biphosphonates
DTIC-LV5FU2. Réponse partielle, normalisation de la calcémie dès 2 mois de chimiothérapie. Arrêt rapide des biphosphonates
- 2013 à 2014 : **pause**
- Avril 2014 à juin 2018 : progression hépatique modérée sans hypercalcémie.
LANREOTIDE 120 mg LP à visée antitumorale
- Juin 2018 : apparition de nausées, amaigrissement. Hypercalcémie à 3,8 mmol/l
Progression hépatique, pas de méta osseuse, PTH normale, PTHrp élevée

Imagerie

- TEPscan 18FDG 11.10.2018 :

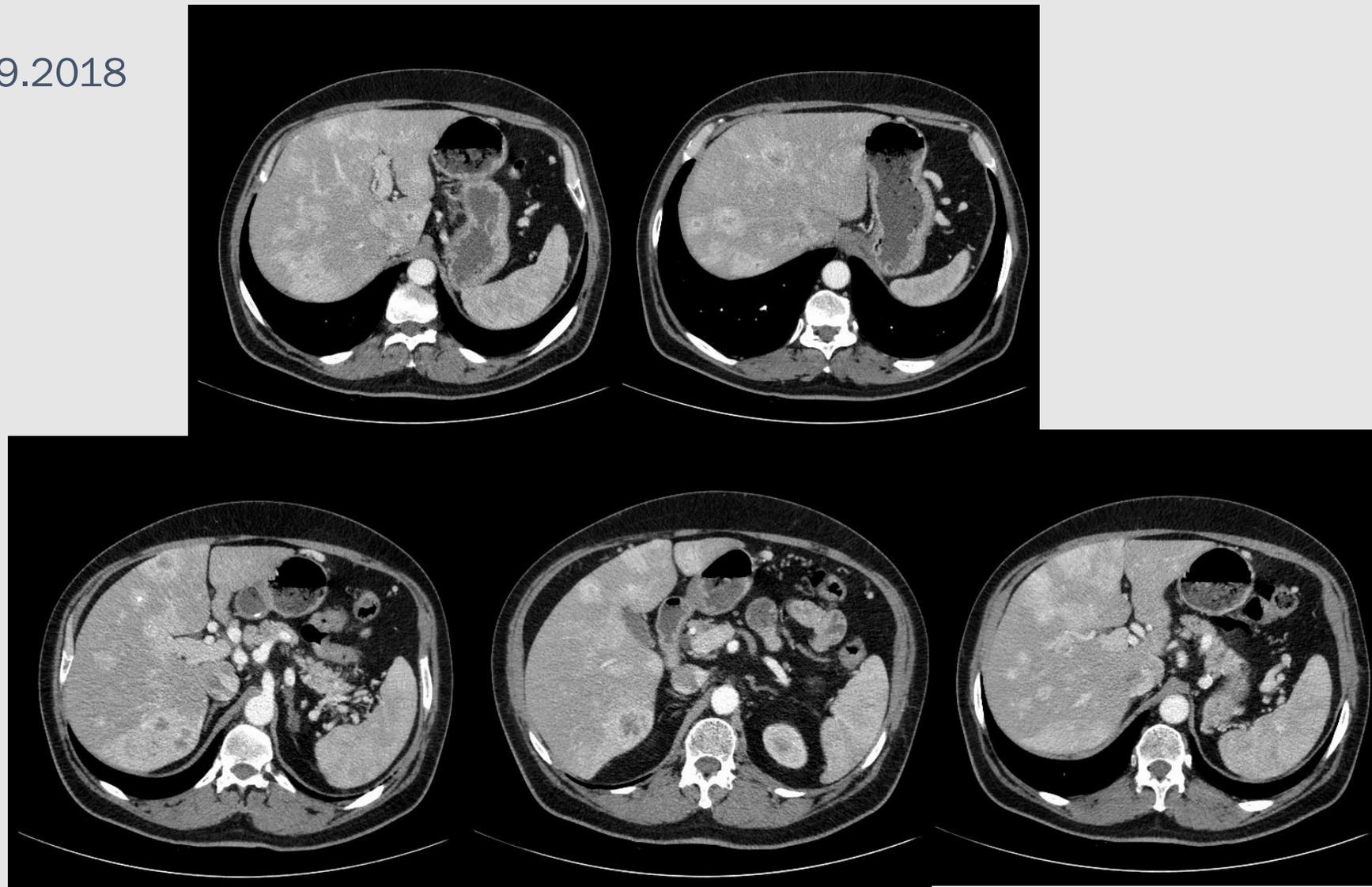
Multiples lésions hépatiques secondaires diffuses, mais pas de point d'appel en projection des structures osseuses. les SUV Max sont entre 6.72 et 12.67



Exemple de présentation

Imagerie

- Scanner 26.09.2018



Cas clinique-prise en charge

- Juillet 2018 à octobre 2018 :

DTIC-LV5FU2 + pamidronate : stabilité, amélioration de la calcémie qui n'est pas normalisée (nécessité d'ajouter de la calcitonine en cours de chimiothérapie).

- Octobre 2018 à février 2019 :

everolimus + zoledronate : stabilité scannographique, hypercalcémie difficile à contrôler (zoledronate, hyperhydratation, corticothérapie et calcitonine), très symptomatique

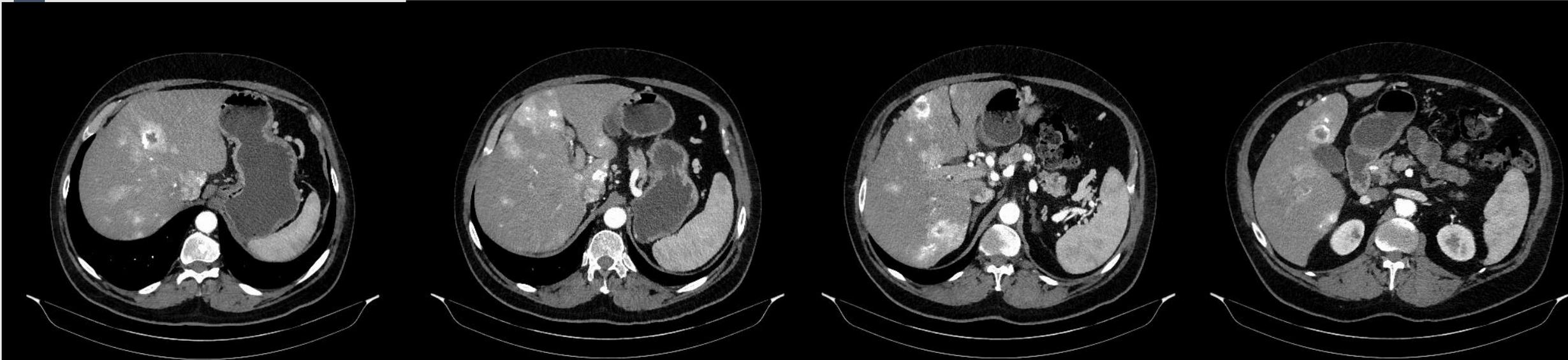
- TEP Ga DOTATOC 01.03.2019 :

Fixations hépatiques et sur la lésion pancréatique, Pas de fixation osseuse

Quel traitement ?

Cas clinique-prise en charge

- Chimio-embolisation lipiodolée : 3 séances 30 janvier, 27 mars et 23 mai 2019 :
 - Normalisation de la calcémie
 - Bonne tolérance
 - Réponse partielle



Cas clinique-prise en charge

- Mai 2019-Février 2020 : pause

- Février 2020 :

Récidive hypercalcémie à 3,98 mmol/l

PTH 7,8 pmol/ml (N entre 15 et 65).

PTHrp augmentée à 114 pg/ml (N<13)

Hypercalcémie très symptomatique, hospitalisation pour nausées, vomissements confusion

- Quel traitement ?

ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site

Neuroendocrinology 2016;103:172–185

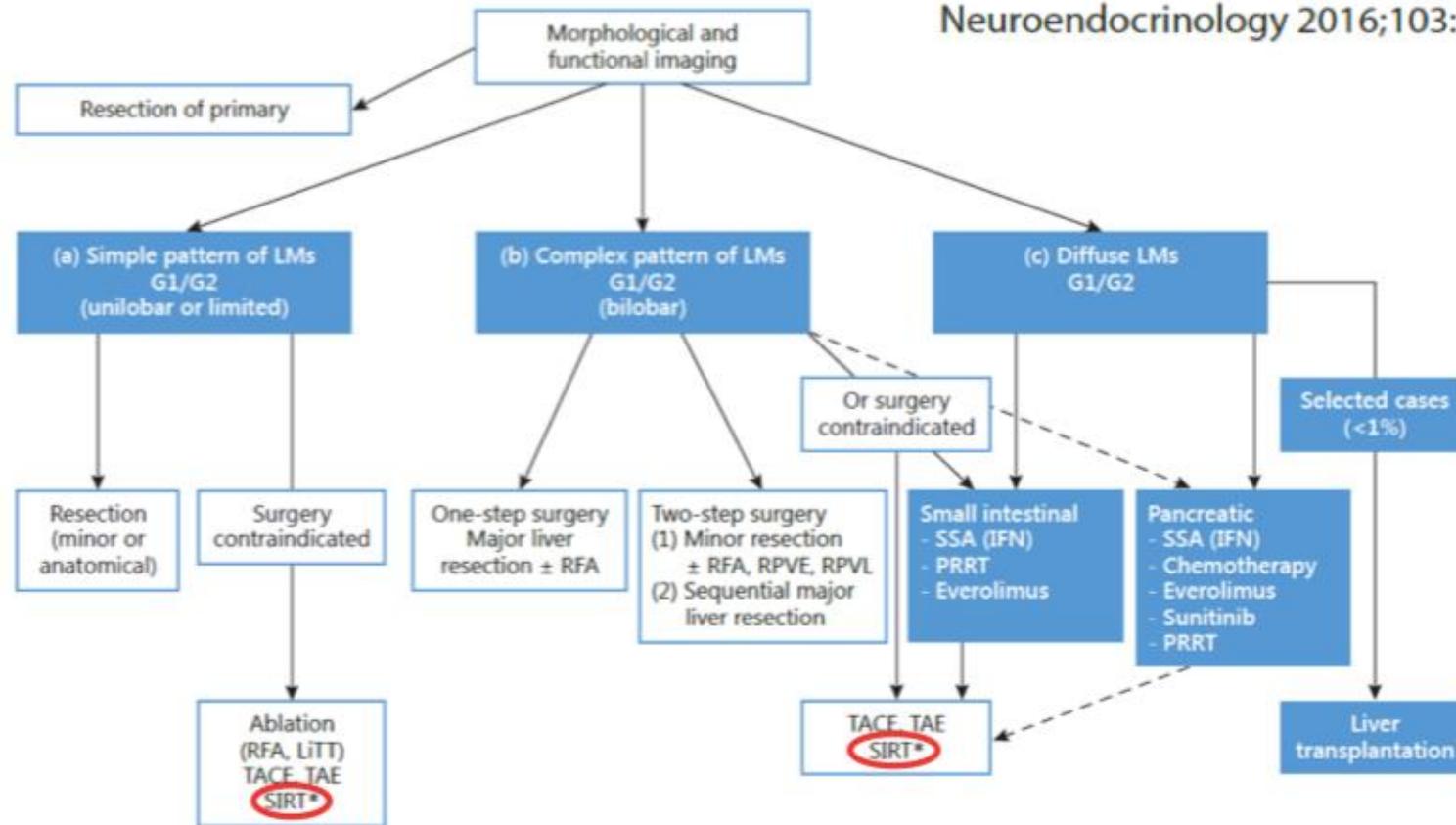
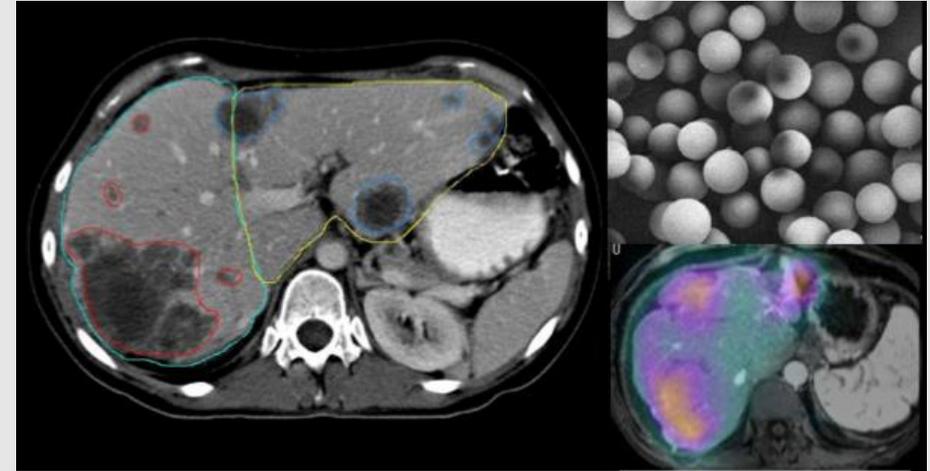


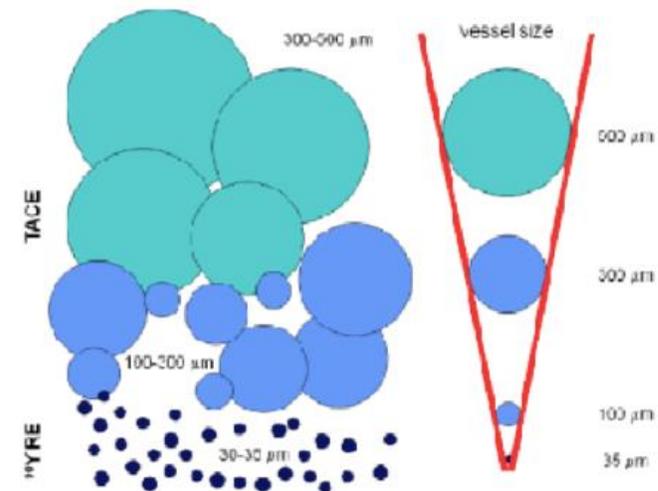
Fig. 1. Management of liver metastases without extrahepatic disease in G1/G2 NEN. * SIRT (selective internal radiation therapy) is **still an investigational method**. LiTT = Laser-induced thermotherapy; LMs = liver metastases; RFA = radiofrequency ablation; RPVE = right portal vein embolization; RPVL = right portal vein ligation; TACE = transarterial chemoembolization; TAE = transarterial embolization.

Radiothérapie Interne Sélective (SIRT) : concept

- Injection locale et sélective de microsphères chargées d'Yttrium aux tumeurs hépatiques sans tenir compte de leur origine ou de leur localisation, tout en limitant la dose d'irradiation du tissu hépatique sain
- Vascularisation préférentielle du parenchyme sain via le système porte (70/30) et hypervascularisation artérielle tumorale



- Pas de phénomène ischémique

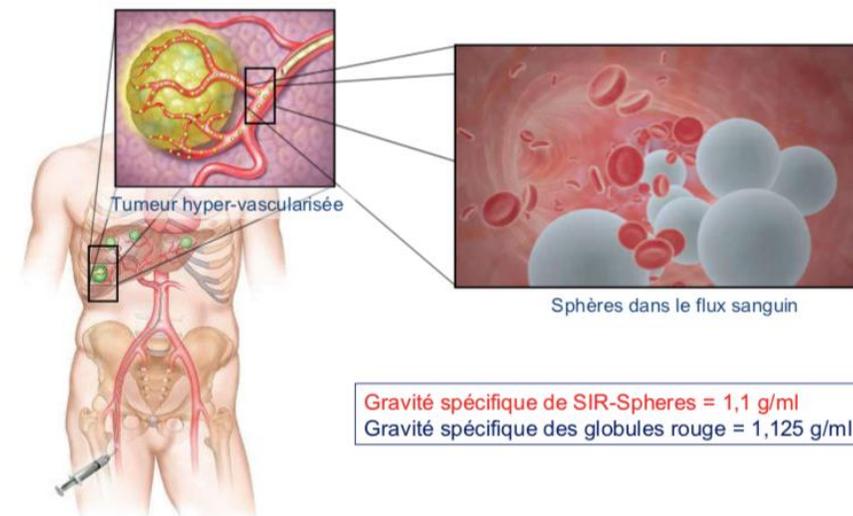


1 technique, 2 produits

| | Verre | Résine |
|----------------------------|-------------------------------|---|
| Taille | 20–30 μm | 20–60 μm |
| Isotope | ⁹⁰ Y dans le verre | ⁹⁰ Y à la surface de la résine |
| Activité / sphère | 2500 Bq | 50 Bq |
| Nb spheres / Dose de 3 GBq | 1.2 million | 40–80 million |

- Techniques d'injection différentes
- Ne pas comparer les doses délivrées des 2 produits

SIR-Spheres® : thérapie dite de “flux dirigé”



Déroulement

1^{ère} artériographie de simulation (Work-up)

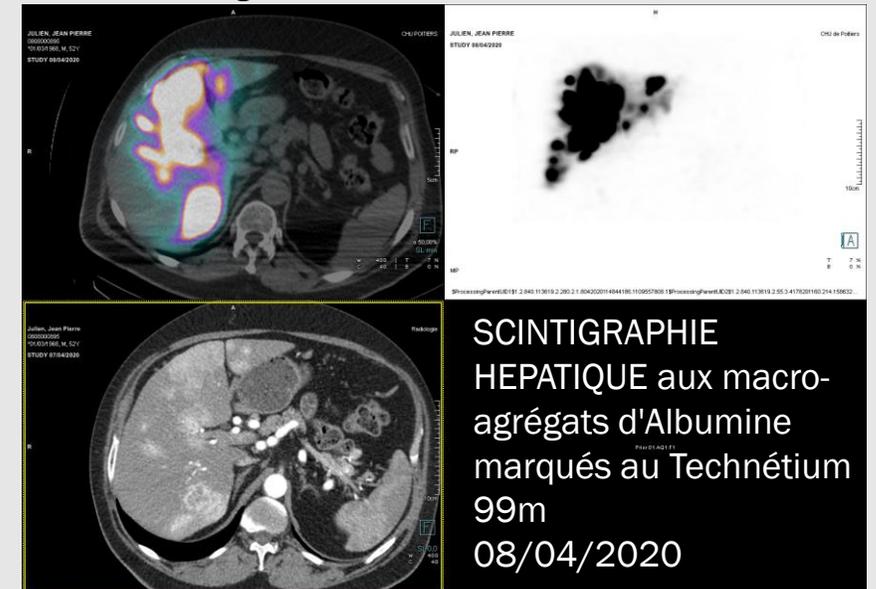
- Artériographie de l'artère hépatique ; cathétérisme jusqu'à l'artère que l'on veut traiter (artère *hépatique droite, gauche, voire foie total ou segmentaire*)
- Vérification de l'absence de branches à visée digestive embolisation si nécessaire
- Injection de macro-agrégats d'albumine marqués au Technétium
- Scintigraphie post-injection : vérification de la bonne fixation tumorale, absence de shunt hépato-pulmonaire, calcul de la dose
- Si tout est ok : commande du produit

2^{ème} artériographie, de traitement, 1 à 2 semaines plus tard

- Positionnement dans la même artère
- Injection des microsphères marquées à l'Yttrium-90



Work-up pré-SIRPSHERE, avec deux sites d'injection (site 1 : foie droit, 2/3 de la dose, site 2 : foie gauche segment IV, 1/3 de la dose), sans anastomose dangereuse retrouvée.





Review

Yttrium-90 radioembolization for unresectable metastatic neuroendocrine liver tumor: A systematic review

Zhongzhi Jia^a, Weiping Wang^{b,*}

^a Department of Interventional Radiology, No. 2 People's Hospital of Changzhou, Nanjing Medical University, Changzhou, 213003, China

^b Department of Radiology, Mayo Clinic, 4500 San Pablo Road, Jacksonville, FL, 32224, USA

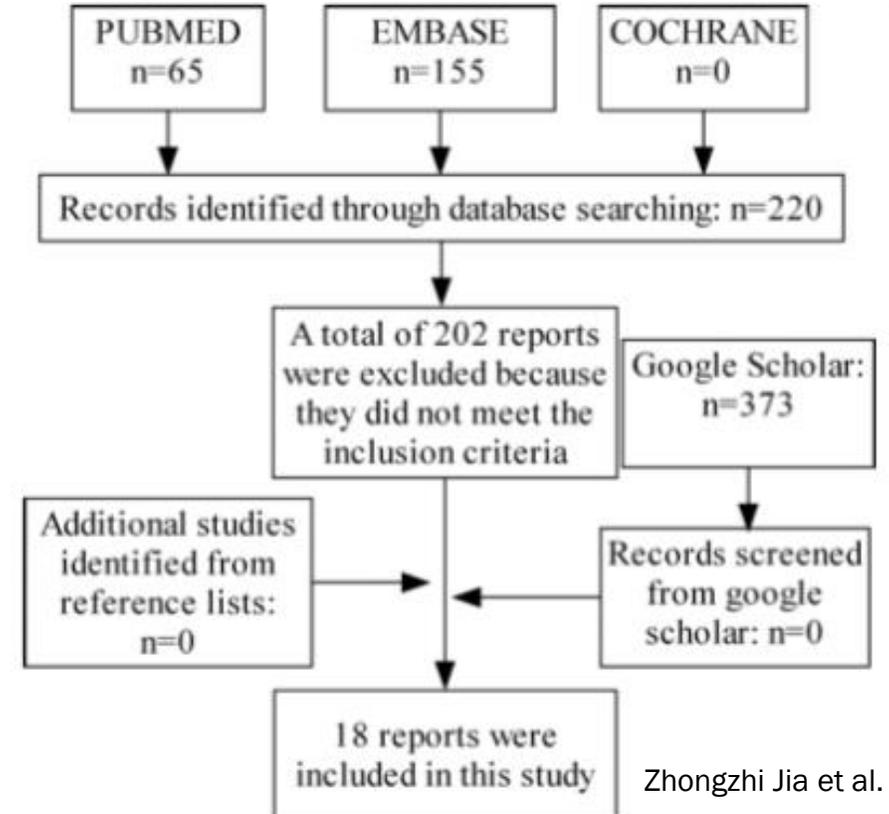


1991-2016

870 patients porteurs d'une TNE

11 études (5 prospectives and 6 rétrospectives)

7 abstracts (7 rétrospectifs)



Zhongzhi Jia et al.

Caractéristiques des patients

| | connu | | | inconnu |
|--|----------------------------|--------------------|-----------|-------------------|
| primitif | Pancréas 103 | Intestin grêle 171 | Autres 58 | Non précisé 538 |
| Syndrome carcinoïde | connu : 55/105 (4 études) | | | Non précisés 765 |
| Type de traitement | Sir-Spheres 404 | Tera-sphères 92 | | Non précisé 374 |
| ATCD embolisation ou chimio-embolisation | 77/388 : 19,8% (11 études) | | | Non précisé : 482 |

| | | | | | | | | | | |
|---------------------|----------------------------|------------------|-----|---|----------------|-----|----------------|-------------------------|-----|-----|
| Fan et al [24] | Abstract/Retro | III | 38 | N/A | N/A | N/A | N/A | Glass | N/A | N/A |
| McIntosh et al [25] | Abstract/Retro | III | 44 | N/A | N/A | 500 | N/A | Resin | N/A | 1.9 |
| Soltman et al [26] | Abstract/Retro | III | 110 | N/A | N/A | N/A | 25 (23%) | N/A | N/A | N/A |
| Scobbie et al [27] | Abstract/Retro | III | 14 | N/A | N/A | N/A | N/A | N/A | 17 | N/A |
| Bender et al [28] | Abstract/Retro | III | 12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Glass | N/A | N/A |
| Total or median | Article = 11, abstract = 7 | II = 5, III = 13 | 870 | Specified primary NETs = 332, N/A = 538 | 55/105 (52.4%) | 455 | 77/388 (19.8%) | Resin = 404, glass = 92 | - | 1.9 |

N/A not available; NETs neuroendocrine tumour; Pro: prospective; Retro: retrospective; SI: small intestine; TAE: transarterial blood embolization; TACE: transarterial chemoembolization

Résultats

Zhongzhi Jia et al.

Table 2
Summary of the outcomes of the included studies and abstracts.

| Study | No. of evaluable patients | Assessment criteria | Follow-up (mo) | Disease control rate (%) | Response rates: CR, PR, SD, PD (%) | Overall survival (mo) | 1-year survival (%) | 2-year survival (%) | 3-year survival (%) | Factors related to survival |
|---------------------|---------------------------|------------------------------|----------------|--------------------------|------------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| Kennedy et al [11] | 148 | RECIST | 42.0 | 95.1 | 2.7, 66.5, 22.7, 4.9 | 70.0 | N/A | N/A | N/A | N/A |
| King et al [12] | 34 | RECIST | 26.2 | 64.7 | 14.7, 35.3, 14.7, 35.3 | 27.6 | N/A | N/A | N/A | N/A |
| McStay et al [13] | 23 | WHO | 11.9 | 79.0 | 0, 16, 63, 21 | 15.0 | 63.0 | N/A | N/A | N/A |
| Memon et al [14] | 40 | WHO | 27.0 | 96.4 | 1.2, 62.7, 32.5, 3.6 | 34.4 | 72.5 | 62.5 | 45.0 | ECOG performance score, bilirubin level |
| Murthy et al [15] | 8 | N/A | 35.2 | 62.5 | 0, 12.5, 50, 37.5 | 14.0 | N/A | N/A | N/A | N/A |
| Rhee et al [16] | 29 | RECIST | 60.0 | 93.1 | 0, 51.7, 41.4, 6.9 | Glass = 22, resin = 28 | N/A | N/A | N/A | N/A |
| Cao et al [17] | 51 | RECIST | 21.0 | 74.5 | 11.8, 27.5, 27.5, 33.3 | 36.0 | 86.0 | 58.0 | 47.0 | Presence of extrahepatic metastases |
| Saxena et al [18] | 47 | RECIST | 41.0 | 77 | 15, 40, 23, 23 | 35.0 | 87.0 | 62.0 | 46.0 | N/A |
| Lacin et al [19] | 13 | RECIST | N/A | 90 | 10, 40, 40, 10 | 20.0 | 84.7 | N/A | N/A | N/A |
| Ezziddin et al [20] | 23 | RECIST | 38.0 | 91.3 | 0, 30.4, 60.9, 8.7 | 29.0 | N/A | N/A | N/A | Index of Ki-67 |
| Peker et al [21] | 30 | RECIST | 23.0 | 83.0 | 3, 43, 37, 17 | 39.0 | 71.0 | 45.0 | N/A | Tumor burden |
| Abbott et al [22] | 74 | N/A | 21.0 | N/A | N/A | 26.0 | N/A | 56.0 | N/A | Tumor burden, sex |
| Gruener et al [23] | 111 | N/A | N/A | N/A | N/A | 45.0 | N/A | N/A | N/A | Percentage of intended dose received |
| Fan et al [24] | 35 | RECIST | 17 | 86 | 9, 17, 60, 14 | 29.0 | N/A | N/A | N/A | N/A |
| McIntosh et al [25] | 44 | N/A | N/A | N/A | N/A | 24.0 | 68.0 | 27.0 | 18.0 | N/A |
| Soltman et al [26] | 110 | | | | | 18.5 | N/A | | | Age, Ki-67 |
| Stubbs et al [27] | 14 | N/A | N/A | N/A | N/A | 25.0 | N/A | N/A | 42.9 | N/A |
| Bender et al [28] | 12 | N/A | N/A | 100 | 0, 25, 75, 0 | 57.0 | N/A | N/A | N/A | N/A |
| Total or median | 846 | RECIST = 9, WHO = 2, N/A = 7 | 25 | 86 | 2.7, 35.3, 40, 14 | 28 | 72.5 | 57 | 45 | |

Suivi médian 25 mois Taux de contrôle 86%

Survie à 3 ans 45%

TAE/TACE vs SIRT

Pas d'essai randomisé

Essais rétrospectifs :

- TAE plutôt pour intestin grêle / TACE plutôt pour primitif pancréatique
- TAE et TACE plutôt pour envahissement hépatique diffus nécessitant une approche segmentaire / SIRT plutôt pour un envahissement bilobaire modéré ou une miliaire
- TAE et TACE supérieurs si grade 1 / SIRT supérieur si grade 2 (Engelman *et al.*, 2014)
- La tolérance serait meilleure avec la SIRT (grade 3-4 2.1% contre 5% (Yang *et al.*, 2012), moins de douleur, moins de nausées (Whitney *et al.*, 2011)
- Coût de la SIRT élevé

Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors

Louis de Mestier¹  · Magaly Zappa² · Olivia Hentic¹ · Valérie Vilgrain² · Philippe Ruszniewski¹

Cas clinique

Evolution

- Tolérance immédiate excellente,
- Normalisation de la calcémie en 1 mois avec arrêt progressif des traitement hypocalcémiants jusqu'en juillet 2020.
- Réponse partielle de 40%
- Pas de progression depuis avril 2020

Cas clinique 2

- Mr W
- 2007 : métastases hépatiques, ganglionnaires sus et sous- diaphragmatiques et surrénalienne droite secondaires à une tumeur neuroendocrine bien différenciée du corps du pancréas en place, Ki 67 à 5%.
- STREPTOZOTOCINE- ADRIAMYCINE en 2007 avec une excellente réponse.
- Janvier 2008 à novembre 2013 : Aucun traitement, surveillance régulière.
- Novembre 2013 à mai 2014 : TEMODAL : stabilisation.
- Mai 2014 à juillet 2014 : SOMATULINE mal tolérée, arrêtée à 3 mois. Stabilisation.
- Juillet 2014 à 2016 : Pause.
- Reprise du TEMODAL en 2016 : Progression.
- Juin 2016 à janvier 2017 : AFINITOR : Stabilisation puis progression.
- FOLFOX de janvier 2017 à avril 2017 : Stabilisation.
- Avril 2017 août 2017 : Pause.
- Août 2017 : Reprise du FOLFOX mais survenue d'une allergie à OXALIPLATINE
- Relais par 5 FU de septembre 2017 à avril 2018 : Stabilité puis progression.
- Luthatera® : 2 juillet 2018, 13 septembre, 8 novembre, 3 janvier 2019 : réponse partielle

Cas clinique 2

● ELASTASE (ELISA)

Prélèvement : 28.11.2019 Selles 14h 10

<15 µg/g de selles

Normale > 200 microg/gramme de selles

Insuffisance pancréatique exocrine modérée à légère : 100 à 200 microg/gramme

insuffisance pancréatique exocrine < 100 microg/g

● 5 HYDROXY-INDOLEACETATE (5 HIA) (LCMSMS)

Prélèvement : 28.11.2019 Urine

9 µmol/l

N : < 40

1,72 mg/l

N : < 7,65

N.B.: En l'absence de renseignements concernant la diurèse, les résultats du patient sont exprimés par litre. En revanche, les valeurs usuelles sont exprimées par 24 heures.

● VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE (V.I.P.)

Prélèvement : 28.11.2019 Plasma EDTA Aprotinine 12h 38

107 pmol/l

N : < 30 pmol/l

31,75 pg/ml

N : < 8,90 pg/ml

● SOMATOSTATINE (RIA)

Prélèvement : 28.11.2019 Plasma EDTA Aprotinine 12h 38

35,1 pmol/l

57 ng/ml

Valeur usuelles après un jeûne de 12 heures : N < 16 pmol/l

- Novembre 2019 : apparition d'une diarrhée profuse diurne et nocturne , amaigrissement de 5kg en 3 mois, hypokaliémie, hypoalbuminémie. Traitement symptomatique associé à lanrétide et creon inefficace, Nécessité d'une nutrition parentérale
- Chimioembolisation DEBDOX le 17.01.2020
- Choc septique, passage en réanimation
- Disparition de la diarrhée en 1 mois
- Réponse partielle hépatique de 35%
- Réapparition diarrhée en décembre 2020

Décision d'une radio-embolisation par SIRsphères le 20.01.2021 :

Bonne tolérance.

Bonne réponse clinique avec disparition de la diarrhée.

Sabilité scannographique

Pas de réévolution depuis

Conclusion

- La radio-embolisation à l'Yttrium fait partie de l'arsenal thérapeutique des métastases hépatiques des tumeurs neuro-endocrines bien différenciées
- Pas d'essai randomisé
- Discussion en RCP RENATEN , prise en charge multidisciplinaire
- Technique exigeante : radiologues, médecins nucléaires (artériographie, dosimétrie)
- Place par rapport aux autres traitements intra-artériels hépatiques ?
- Problème d'Accessibilité au traitement