

Apport de la TEP-FDOPA et de la TEP-FDG dans l'évaluation de la réponse tumorale précoce des tumeurs endocrines du grêle traitées par radiothérapie interne vectorisée

LUTATEPS

A. Jannin, A. Beron et C. Do Cao

Les tumeurs neuro-endocrines (TNE) sont des tumeurs épithéliales présentant une différenciation neuro-endocrine. Leur incidence est en constante progression, elle est estimée actuellement à 6,9 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. Les TNE du grêle, situées électivement dans la région iléo-caecale, représentent la première cause de cancer de l'intestin grêle^{1,2,3}. Ce sont des tumeurs relativement homogènes dans leur présentation mais hétérogènes dans leur évolution. La lésion primitive est de petite taille, mais ces tumeurs peuvent parfois avoir une présentation multifocale, elles sont ainsi souvent métastatiques au diagnostic (40 à 50%). Il existe alors une atteinte des relais ganglionnaires locaux jusqu'à la racine du mésentère, puis une diffusion hépatique, péritonéale et osseuse. Malgré la résection complète d'une maladie vue à un stade localisé ou oligo-métastatique, le risque de récurrence à 5 ans est élevé, proche de 50%^{3,4,5}.

L'association d'examen fonctionnels et morphologiques est essentielle pour caractériser l'expression de la maladie, identifier le plus grand nombre de lésions, ainsi définir le traitement et la surveillance à mettre en place. Les examens utilisés en pratique courante sont le scanner abdominal ou l'entéroscanner, l'IRM hépatique, la 18F-FDOPA-TEP/TDM (ou TEP-FDOPA) ou l'imagerie des récepteurs aux analogues de la somatostatine (scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (SRS) ou en TEP-DOTATOC-68Ga=TEP-Gallium)).

La TEP-FDOPA est basée sur la capacité de la tumeur à capter et décarboxyler les amines et leurs précurseurs, dont la dopamine. Les sensibilité et spécificité de cet examen sont meilleures que celles du TDM et de la SRS dans la détection des primitifs de TNE de bas grade de l'iléon ainsi que des lésions métastatiques ganglionnaires, hépatiques et osseuses¹⁴⁻¹⁹. Elle semble avoir une sensibilité équivalente à la TEP-Gallium dans les TNE du grêle, surtout en présence d'un syndrome carcinoïde. Les IRM hépatiques et rachidiennes conservent quant à elles une meilleure sensibilité pour les métastases hépatiques et osseuses.

La 18FDG-TEP/TDM (ou TEP-FDG) est optionnelle pour le bilan des TNE du grêle. Elle est surtout recommandée pour les carcinomes neuroendocrines peu différenciés ou les TNE bien différenciés au stade métastatique de Ki67 supérieur à 15-20%⁹⁻¹³. Dans les TNE du grêle, on a pu néanmoins constater que l'augmentation de l'activité métabolique en TEP-FDG était corrélée à un degré de différenciation moindre et à une survie globale et sans progression diminuées⁸.

La chirurgie est la seule option thérapeutique curative pour les TNE du grêle⁶. Les principaux traitements médicaux antisécrétoires ou antitumoraux disponibles sont les analogues retard de la somatostatine, la chimio-embolisation des métastases hépatiques et l'évérolimus.

La radiothérapie interne vectorisée (RIV), disponible en France depuis 2015 sous la forme du 177-Lu-DOTATATE (Lutathera) est indiquée chez des patients présentant une TNE digestive de grade G1 ou G2, métastatiques, inopérables, en progression et exprimant des récepteurs à la somatostatine. Son efficacité et sa bonne tolérance ont récemment été démontrées dans l'essai clinique de phase III NETTER-1, conduisant à une autorisation de mise sur le marché le 26 septembre 2017 dans cette indication⁷. Le Lutathera représente une avancée majeure dans le traitement des TNE du grêle. Un total de 4 cures sont administrées dans le cadre protocolaire, espacées de 6 à 8 semaines. La sélection des candidats à cette RIV repose sur la capacité des lésions à exprimer les récepteurs SST2 à la somatostatine : sont éligibles au Lutathera les patients dont 2/3 des lésions connues sont vues en SRS ou en TEP-Gallium. Pendant et après le traitement, la surveillance associée habituellement les imageries morphologiques à une imagerie des récepteurs aux analogues de la somatostatine.

Chez les patients recevant le Lutathera, on ne connaît pas le comportement de la minorité des lésions non vues sur l'imagerie des récepteurs aux analogues de la somatostatine. S'agit-il de lésions de petites tailles exprimant des récepteurs SST2 non visibles en raison d'une résolution spatiale insuffisante des scanners actuels et susceptibles de capter le radio-isotope pour être traités ou s'agit-il de lésions n'exprimant pas ces récepteurs et par définition résistants au Lutathera. Par ailleurs, Brabander et al ont montré que 51/54 patients qui

progressaient après Lutathera avaient des nouvelles lésions selon les critères RECIST⁸. L'ajout d'examen tels que la TEP-FDOPA (d'excellente sensibilité) et le TEP-FDG (identifiant les lésions plus agressives) chez les patients traités par Lutathera pourraient permettre de suivre l'évolution ou l'apparition de lésions non vues en imagerie des récepteurs aux analogues de la somatostatine, de comprendre la nature des lésions échappant au Lutathera et d'éviter la répétition de cures non efficaces. Ces examens pourraient être réalisés après 2 injections de Lutathera, soit à 3 mois du début du traitement et en fin de traitement (après la 3^e ou la 4^e injection), en confrontation à l'imagerie morphologique, pour savoir si ces imageries supplémentaires auraient pu détecter une progression précoce non identifiée par la surveillance standard actuelle. Le schéma de l'étude est représenté dans la figure 1.

Pour la première fois, nous souhaitons donc réaliser une étude de cohorte, prospective, multicentrique, non randomisée au sein des centres spécialisés du GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) pour évaluer l'intérêt de la TEP-FDOPA et de la TEP-FDG pour décrire la réponse tumorale métabolique précoce au Lutathera à 3 mois et corrélérer cette réponse métabolique à la réponse RECIST en fin de traitement. Cette évaluation intermédiaire pourrait permettre de prédire plus tôt un profil de patients susceptibles de répondre ou au contraire identifier des patients à risque de progression. Pour ces derniers, un arrêt plus précoce de cette thérapeutique pour maladie en progression limitera la dose irradiée et l'exposition aux toxicités rénales et hématologiques du Lutathera. Les critères secondaires comporteront l'étude de l'apport de TEP-FDG pour identifier les foyers résistants au Lutathera. Nous comparerons également les sensibilités de la TEP-FDOPA et de la TEP-Gallium et comparer la réponse biologique à la réponse morphologique selon les critères RECIST et PERCIST.

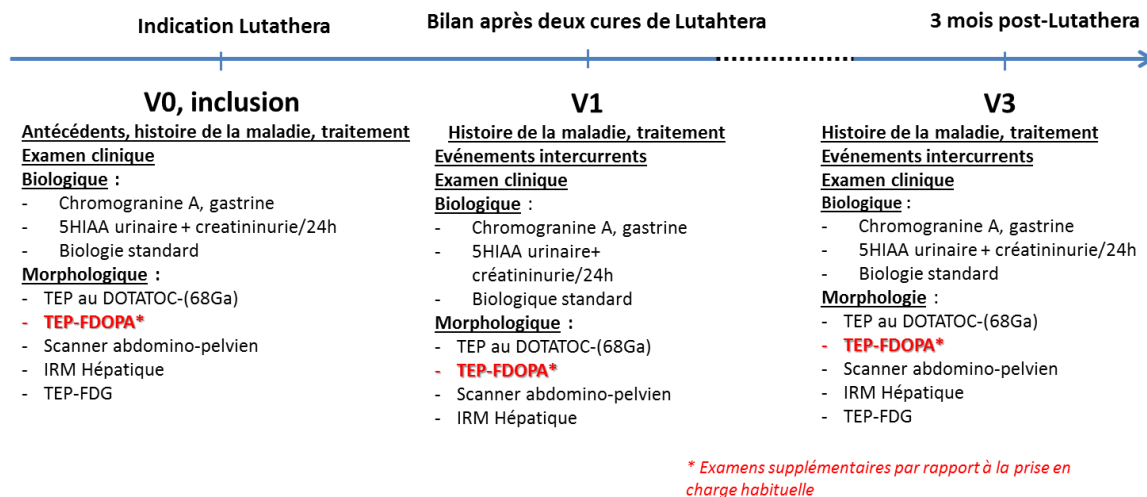
Ce projet a été accepté par le comité scientifique du GTE.

L'aspect méthodologique et financier du projet a été établi en lien avec l'équipe du Pr Duhamel à Lille (CERIM : Centre d'Etudes et de Recherche en Informatique Médicale). L'absence de données dans la littérature ne nous a permis de calculer le nombre de sujets nécessaires. Nous proposons d'inclure consécutivement tous les patients pendant un an dans les centres équipés de TEP-Gallium, de TEP-FDOPA et de TEP-FDG. Nous estimons ainsi possible un recrutement de 60 patients. Le budget financier a été construit pour 60 patients.

Référence :

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-42.
2. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61-72.
3. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. 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(2):172-85.
4. Le Roux C, Lombard-Bohas C, Delmas C, Dominguez-Tinajero S, Ruzsniowski P, Samalin E, Raoul JL, Renard P, Baudin E, Robaskiewicz M, et al. 2011 Relapse factors for ileal neuroendocrine tumours after curative surgery: a retrospective French multicentre study. *Digestive and Liver Disease.* 2011;43:828-33.
5. Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:187-196.
6. Ong SL, Garcea G, Pollard CA, Furness PN, Steward WP, Rajesh A, et al. A fuller understanding of pancreatic neuroendocrine tumours combined with aggressive management improves outcome. *Pancreatol.* 2009;9:583-600.
7. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2017;376:125-35.
8. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM et al. Pitfalls in the response evaluation after peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate. *Endocrine-Related Cancer.* 2017; 24:243-51.
9. Abgral R, Leboulleux S, Déandréis D, Aupérin A, Lumbroso J, Dromain C, et al. Performance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography and Somatostatin Receptor Scintigraphy for High Ki67 (≥10%).
10. Bucau M, Laurent-Bellue A, Poté N et al. ¹⁸F-FDG Uptake in Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors Correlates with Both Ki-67 and VHL Pathway Inactivation. *Neuroendocrinology.* 2018;106(3):274-282.
11. Garin E, Le Jeune F, Devillers A. et al. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med.* 2009;50:858-64.
12. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2010;16:978-85.
13. Bahri H, Laurence L, Edeline J. et al. High prognostic value of ¹⁸F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *J Nucl Med.* 2014;55:1786-90.

14. Koopmans KP, de Vries EG, Kema IP, Elsinga PH, Neels OC, Sluiter WJ, et al. Staging of carcinoid tumours with 18FDOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol*. 2006;7:728–34.
15. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumours? *J Nucl Med*. 2006;47:1455–62.
16. Montravers F, Kerrou K, Nataf V, Huchet V, Lotz J-P, Ruzsiewicz P, et al. Impact of fluorodihydroxyphenylalanine-18F positron emission tomography on management of adult patients with documented or occult digestive endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1295-301.
17. Montravers F, Nataf V, Bartovic M, Cich D, Chomet M, Cross T, et al. La TEP des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle. *Médecine Nucl*. 2014;38(4):235-9.
18. Balogova S, Talbot J-N, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(6):943-66.
19. Addeo P, Poncet G, Goichot B et al. The Added Diagnostic Value of 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in the Preoperative Work-Up of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg*. 2011; 22(4):722-30.
20. Claringbold PG, Price RA, Turner JH. Phase I-II study of radiolabeled peptide 177Lu-octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm*. 2012;27(9):561–9.



Durée prévisionnelle de recrutement : 1 an
Durée de la participation de chaque sujet : 9 mois
Durée totale de la recherche : 1 an et 9 mois

Figure 1 : Schéma de l'étude LUTATEPs