

# Optimisation de l'imagerie 68Ga-DOTANOC TEP-TDM pour le diagnostic, le pronostic et l'évaluation thérapeutique des tumeurs neuroendocrines : Apport de l'acquisition TEP dynamique corps entier

INVESTIGATEURS RESPONSABLES : Dr THUILLIER, Dr ABGRAL, Pr KERLAN

ACRONYME GAPET-NET : Optimization of 68Ga-DOTANOC PET/CT for diagnosis, prognosis and therapeutic assessment of Neuroendocrine Tumors : impact of a whole-body dynamic PET acquisition.

## JUSTIFICATION

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) constituent un réseau de tumeurs rares d'origine embryologique commune. L'imagerie fonctionnelle occupe une place majeure dans le bilan d'extension et la caractérisation tumorale des TNE. La TEMP/TDM à l' <sup>111</sup>In-pentétréotide est l'examen recommandé lorsque les tumeurs sont bien différenciées de grade G1 ou G2. Elle présente un réel intérêt dans le diagnostic, dans la prise de décision thérapeutique (notamment par analogues de la somatostatine froids ou en radiothérapie vectorisée) et dans le suivi systématique des patients. Néanmoins, la procédure de réalisation de la TEMP/TDM en fait un examen relativement long. De plus, la scintigraphie présente une résolution spatiale plus faible que la technologie TEP et reste d'intérêt limitée pour les procédures de quantification du signal.

Or, la capacité de localiser et de mesurer quantitativement l'absorption des radiopharmaceutiques dans les tissus cibles est un enjeu majeur en oncologie pour la caractérisation de la maladie.

Les évolutions récentes en radiopharmacie ont rendu possible le ciblage des TNE en imagerie TEP grâce à l'utilisation d'analogues de la somatostatine couplés à des émetteurs de positons, appelés 68Ga-DOTApeptides. Les performances diagnostiques de la TEP/TDM au 68Ga-DOTApeptide semblent supérieures à celle de la TEMP-TDM à l'Octréoscan. Une ATU nominative a ainsi été récemment délivrée en France pour son utilisation.

Historiquement, la méthode de quantification recommandée en TEP était basée sur la mesure instantanée en acquisition statique (3D) de la valeur maximale du SUV (Standardized Uptake Value) lésionnel. Cette approche présente une incertitude relative de mesure et a comme inconvénient de mesurer le signal à un instant t pour un seul voxel de l'image. Des méthodes d'acquisition dynamiques (4D) ont été proposées afin d'extraire un coefficient d'absorption du radiotracer (Ki) au niveau lésionnel. Plusieurs études ont pu démontrer la supériorité du Ki par rapport au SUVmax en TEP/TDM au 18FDG pour la prise en charge diagnostique, l'évaluation thérapeutique et le pronostic de différents cancers solides.

Cependant, aucun travail n'a validé cette approche en TEP/TDM au 68Ga-DOTANOC dans le cadre des TNE.

## OBJECTIF PRINCIPAL

Montrer l'intérêt d'une acquisition dynamique 4D corps entier versus statique 3D conventionnelle en TEP/TDM au 68Ga-DOTANOC pour la prise en charge diagnostique, l'évaluation thérapeutique et le pronostic des patients présentant une TNE bien différenciée grade I ou II

## OBJECTIFS SECONDAIRES

A- Montrer en étude pré-clinique sur fantôme la comparabilité d'une acquisition dynamique 4D corps entier par approche « flow motion » ou « step by step ».

B- Comparer les performances diagnostiques de la TEP/TDM au 68Ga-DOTANOC et de la TEMP/TDM à l'<sup>111</sup>In-pentétréotide (Octréoscan) chez les patients bénéficiant des deux examens dans le cadre de la prise en charge de leur TNE.

C- Comparer les paramètres de quantification en TEP/TDM au 68Ga-DOTANOC avec ceux issus de scintigraphie diagnostique TEMP/TDM à l'111In-pentétréotide (Octréoscan) ou thérapeutique au 177Lu-DOTATATE.

D- Comparer la valeur pronostique du Ki avec les facteurs pronostiques usuels des TNE (cliniques, biologiques, anatomopathologiques) et en voie de recherche (génomique tumorale).

#### POPULATION CONCERNEE

Patients présentant une TNE bien différenciée G1 ou G2 présentés en RCP RENATEN au CHRU de Brest.

Primitif : Gastro-entéro-pancréatique, broncho-pulmonaire ou inconnu

#### CRITERE D'INCLUSION

- Patient majeur  $\geq 18$  ans
- Présentant une tumeur neuroendocrine bien différenciée de grade 1 ou 2 (G1 ou G2)
- Ayant une indication de réalisation d'une TEP-TDM au 68Ga-DOTANOC selon les critères de l'ATU nominative.
- Recueil du consentement éclairé du patient

#### CRITERES DE NON-INCLUSION

- Patient mineur  $<18$  ans
- Grossesse ou allaitement
- Autre type de tumeurs qu'une tumeur neuroendocrine
- Refus, impossibilité d'un consentement éclairé

#### NOMBRE DE PATIENTS

Période d'inclusion d'une durée de 3 ans : 120 patients

Calcul d'échantillon à partir d'un screening rétrospectif des indications de TEMP-TDM à l'111In-pentétréotide réalisée au CHRU de Brest lors des 3 précédentes années et concordantes avec les possibilités d'ATU nominatives de TEP-TDM au 68Ga-DOTANOC en considérant en facteur refus maximal de 50%.

#### CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

Approche diagnostique : Evaluer la corrélation statistique entre le Ki lésionnel et l'expression de marqueurs tumoraux en immunohistochimie (SSTR2, SSTR3 et SSTR5 ; BCL2, Phospho-mTOR) des TNE et la comparer à celle du SUVmax.

Approche thérapeutique : Evaluer la valeur prédictive de la survie sans progression à 2 ans d'une approche basée sur le  $\Delta Ki$  lésionnel chez les patients bénéficiant d'un examen d'évaluation thérapeutique intermédiaire et la comparer à celle du  $\Delta SUVmax$ .

Approche pronostique : Evaluer la valeur pronostique du Ki lésionnel sur la SSP à 2 ans et la comparer à celle du SUVmax.

#### CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

A- Evaluer la corrélation statistique entre les Ki lésionnels issus d'une acquisition TEP-TDM dynamique par approche « step by step » et « flow motion ».

B- Comparer la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative et précision diagnostique en analyse par patient, par organe et par lésion de la TEP/TDM au 68Ga-DOTANOC et de la TEMP/TDM à l'111In-pentétréotide.

C- Evaluer la corrélation statistique lésion par lésion entre le SUVmax en TEP/TDM au 68Ga-DOTANOC et/ou en TEMP/TDM à l'111In-pentétréotide et/ou en TEMP/TDM au 177Lu-DOTATATE.

D Comparer en analyse uni- et multivariée la valeur pronostique sur la SSR à 2 ans du Ki et des paramètres cliniques, biologiques, anatomopathologiques, et génomique tumoraux.

CALENDRIER Durée de participation du patient : 2 ans minimum

Durée de l'étude : 5 ans après inclusion du premier patient