



HAL
open science

La radiothérapie interne vectorisée par les analogues de la somatostatine, en pratique, en 2019

C. Bournaud, C. Lombard-Bohas, V. Habouzit, T. Carlier, E. Hindié, C. Ansquer

► **To cite this version:**

C. Bournaud, C. Lombard-Bohas, V. Habouzit, T. Carlier, E. Hindié, et al.. La radiothérapie interne vectorisée par les analogues de la somatostatine, en pratique, en 2019. *Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique*, 2019, 43, pp.251 - 266. <10.1016/j.mednuc.2019.04.001>. <hal-03484755>

HAL Id: hal-03484755

<https://hal.science/hal-03484755v1>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

**La radiothérapie interne vectorisée par les analogues de la somatostatine, en pratique,
en 2019**

**Practical aspects of Peptide Receptor Radionuclide Therapy with somatostatin analogs in
2019**

Claire Bournaud¹; Catherine Lombard-Bohas²; Vincent Habouzit¹; Thomas Carlier⁴; Elif Hindié³; Catherine Ansquer⁴

¹Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, Service de Médecine Nucléaire, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex - ²Hospices Civils de Lyon, Hôpital Edouard Herriot, Fédération des Spécialités Digestives, Place d'Arsonval, 69003 Lyon - ³CHU de Bordeaux, Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Haut-Lévêque, 1 Avenue Magellan, 33604 Pessac - ⁴Service de Médecine Nucléaire, Hôtel Dieu, CHU de Nantes, Place Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1

Auteur correspondant Catherine Ansquer
catherine.ansquer@chu-nantes.fr

Résumé

L'hyperexpression des récepteurs de la somatostatine, notamment le sous-type 2, est une caractéristique des tumeurs neuroendocrines gastro-entéropancréatiques (TNE-GEP) différenciées, mise à profit depuis de nombreuses années pour l'imagerie et plus récemment pour la radiothérapie interne vectorisée (RIV) dans une approche théranostique. L'accès à la RIV a longtemps été limité à quelques centres spécialisés européens malgré des résultats cliniques très prometteurs et un nombre important de patients porteurs de TNE traitées. Ces deux dernières années sont marquées par la validation, grâce à l'essai randomisé (NETTER-1), de l'intérêt de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE pour le traitement des TNE de l'intestin moyen ayant abouti à l'autorisation de mise sur le marché du ^{177}Lu -DOTATATE (LUTATHER®) par les autorités de santé américaine et européenne. L'accès à la RIV des TNE-GEP est devenu une réalité dans une vingtaine de centres français, avec une prise en charge financière de la RIV attendue dans les TNE intestinales en début 2019. La place de la RIV par rapport aux autres modalités thérapeutiques des TNE non intestinales reste à valider par les essais en cours, mais on anticipe déjà un développement important de cette nouvelle modalité thérapeutique. Les succès rapportés de la RIV et le développement de nouveaux radiopharmaceutiques devraient dépasser le champ des TNE et nécessitera une organisation des services de médecine nucléaire et une formation des équipes avec une orientation plus clinique du métier de médecin nucléaire. L'objectif de cet article est de faire le point sur la RIV par les analogues radiomarqués de la somatostatine en France en 2019, en précisant les indications et les modalités d'accès au traitement, et en abordant des aspects pratiques de sélection et de prise en charge des patients, en se basant sur les données de la littérature et des retours d'expériences des centres (incluant les résultats de l'enquête conduite par le groupe endocrinologie de la SFMN en 2017). Seront également abordés les aspects de radioprotection et les perspectives d'optimisation futures dans les TNE-GEP.

*radiothérapie interne vectorisée ; Octréotate ; DOTATATE ; lutétium-177 ; somatostatine ;
tumeurs neuroendocrines gastro-entéropancréatiques*

ABSTRACT

Somatostatin receptors are overexpressed in differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET). Radiolabeled somatostatin analogs have been used for a few decades for imaging and more recently for peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in a theranostic approach. Medical access to PRRT has long been limited to a few European specialized medical centers despite promising results in large cohorts of patients. NETTER-1, a phase 3 randomized trial, has demonstrated a drastic improvement of midgut NET patients progression-free survival in PRRT arm as compared to somatostatin analogs, leading to marketing authorizations in USA and Europe. PRRT clinical availability is growing in France, with around 20 medical centers offering this innovative treatment for GEP-NET patients care in 2019. PRRT success-story should lead to improvements of radionuclide therapy developments which will reshape our medical specialty to a more “clinically” practice. This review aims to detail PRRT in clinical practice in France in 2019, with emphasize on treatment indications, planning and practical aspects. Radioprotection aspects and future optimization perspectives will also be discussed

PRRT; Octreotate; DOTATATE; Lutetium-177; somatostatin; gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; GEP-NET

1 Introduction

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) est une approche thérapeutique originale de traitement des cancers qui se singularise par une approche systémique (comme la chimiothérapie) et un mode d'action lié à l'irradiation sélective, ciblée, des cellules tumorales, à un bas débit de dose, continu et prolongé, conditionné par la biodistribution et le devenir biologique de la molécule vectrice.

Les récepteurs de la somatostatine, notamment le sous-type 2, sont intensément exprimés dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées (en particulier digestives) et constituent depuis le début des années 90 des cibles privilégiées pour l'imagerie et plus récemment pour la thérapie de ces TNE, dont l'évolution majoritairement indolente semble particulièrement adaptée à ce type de thérapie.

Suite aux développements récents de l'imagerie par émission de positons (TEP) et de traceurs dédiés à cette technique, la médecine nucléaire propose actuellement un panel d'outils performants pour l'étude du phénotype tumoral des TNE via les traceurs de la différenciation neuroendocrine (analogues de la somatostatine marqués au Gallium-68, remplaçant progressivement l'¹¹¹In-octreoscan), du métabolisme des acides aminés (¹⁸F-DOPA) et du métabolisme glucidique (¹⁸F-FDG) [1,2]. L'intérêt de ces traceurs pour la caractérisation tumorale, le pronostic et la prédiction de la réponse aux traitements se confirme régulièrement dans la littérature et rend passionnante l'exploration et la prise en charge thérapeutique des TNE, encore amplifiée par l'amélioration récente de l'accès à la RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Ces nouveaux développements et les perspectives d'un futur prometteur pour notre spécialité devraient contribuer à attirer vers la médecine nucléaire de jeunes praticiens intéressés tant par le

versant imagerie que par le versant clinique de la spécialité. A travers cet article, nous vous proposons un survol réactualisé de la RIV par analogues de la somatostatine des TNE-GEP.

2 Place actuelle de la RIV dans la prise en charge des TNE-GEP selon le Thesaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) et de l'European Neuro Endocrine Tumor Society (ENETS)

La prise en charge des TNE bien différenciées digestives métastatiques a considérablement évolué ces dernières années.

Une meilleure connaissance de l'évolution des TNE, la documentation de l'effet anti-tumoral des analogues de la somatostatine, de nouvelles armes (thérapies ciblées, RIV, nouveaux protocoles de chimiothérapie) ont conduit à modifier les stratégies thérapeutiques.

2.1 Les essais randomisés et données récentes sur les chimiothérapies

Deux essais randomisés de phase III publiés en 2011 ont permis de positionner deux thérapies ciblées l'Everolimus (Afinitor®) [3] et le Sunitinib (Sutent®) [4] dans les TNE pancréatiques métastatiques progressives en démontrant un quasi doublement de la survie sans progression des patients traités par la thérapie ciblée versus le placebo ; deux essais randomisés de phase III [5,6] ont permis de positionner l'Everolimus dans les TNE de l'intestin grêle progressives métastatiques.

La publication toute récente de la phase III NETTER-1 [7] a enfin permis l'accès à la RIV sur le sol français dans les TNE de l'intestin. La mise à disposition dans les TNE pancréatiques sera

conditionnée ultérieurement par les résultats de la phase II randomisée OCLURANDOM en cours d'inclusion.

L'effet anti-tumoral des analogues de la somatostatine a été démontré dans une phase III pour les TNE du grêle [8] et dans une deuxième étude randomisée [9] pour l'ensemble des TNE digestives différenciées (grêle, pancréas, estomac ...).

Enfin, l'utilisation de nouveaux protocoles de chimiothérapie à base d'alkylants (Temozolomide ou Dacarbazine) [10] ou de sels de platine (Oxaliplatine) a permis de multiplier les lignes de chimiothérapie en recherchant des facteurs pronostiques de réponse, en cours de validation prospective [11,12].

Toutes ces avancées récentes dans une pathologie où les médianes de survie, même en phase métastatique, se comptent en année, la spécificité de la prise en charge double, à la fois anti-sécrétoire et anti-tumorale, les variations de réponses aux traitements en fonction des sites primitifs, la multiplicité des lignes potentielles, ont conduit à imposer une prise en charge multidisciplinaire de ces tumeurs et une présentation systématique des dossiers des patients en Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP) de recours organisées sur le territoire national dans le cadre du réseau RENATEN « Réseau National de prise en charge des Tumeurs neuroendocrines malignes rares sporadiques et héréditaires » .

2.2 Algorithme thérapeutique des TNE selon le Thésaurus National de Cancérologie Digestives (TNCD)

Le TNCD sous l'égide du GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) propose des recommandations pour les TNE digestives (dernière mise à jour 12 Octobre 2017) [13].

Au stade métastatique, en cas de résection possible de la tumeur primitive et de toutes les lésions secondaires, la chirurgie doit être discutée. Une surveillance initiale ou un traitement antitumoral d'attente sont préférés en cas de geste potentiellement à risque élevé de morbi/mortalité afin d'évaluer la pente évolutive du processus tumoral.

Le traitement de tout syndrome sécrétoire reste prioritaire sur la prise en charge anti-tumorale.

Devant des lésions non résécables, le profil évolutif mérite d'être précisé en présence d'un envahissement hépatique <25-50%, en l'absence de métastase osseuse, pour des lésions dont l'indice de prolifération (ou Ki67) est inférieur à 10%, avec une maladie asymptomatique et/ou non progressive, en l'absence de syndrome sécrétoire, une simple surveillance ou en alternative les analogues retard de la somatostatine peuvent être proposés (**figure 1**).

Lors d'envahissement hépatique majeur > 25-50 %, ou devant un ki67 > 10%, ou devant une maladie progressive et/ou symptomatique ou en présence de métastases osseuses, un traitement anti-tumoral de première ligne doit être proposé (**figure 1**). L'indication thérapeutique va alors dépendre du primitif concerné : pancréas ou intestinal, ces deux localisations différant totalement en termes de réponses aux traitements.

Dans les TNE intestinales métastatiques (**figure 2**), leur caractère souvent sécrétant (syndrome carcinoïde) impose une première ligne par analogues de la somatostatine avec alors un double rôle antitumoral et antisécrétant. En cas de progression tumorale sous analogues de la somatostatine, trois alternatives sont proposées dans le TNCD (version 12 Octobre 2017) : la (chimio)embolisation hépatique souvent préférée en France dans les tumeurs sécrétantes, la RIV en cas de tumeurs présentant des récepteurs de la somatostatine (positionnée donc très précocement dans la prise en charge thérapeutique des TNE du grêle) ou, enfin, l'Everolimus.

A l'opposé, dans les TNE pancréatiques progressives, ou avec métastases osseuses, ou fort volume tumoral hépatique ou symptomatiques, le traitement de référence en première ligne reste la chimiothérapie. En alternative pour des tumeurs non menaçantes et de pente évolutive très faible, les analogues de la somatostatine peuvent être proposés. Enfin, dans les cas de diffusion plurimétastatique lorsque l'objectif principal n'est pas la réponse objective, les thérapies ciblées (Everolimus ou Sunitinib) peuvent être prescrites dès la première ligne (**figure 3a**). La RIV n'apparaît pour les tumeurs pancréatiques que dans les lignes ultérieures où sont discutées chimiothérapie ou thérapie ciblée de deuxième ligne, embolisations hépatiques (surtout en cas de tumeurs sécrétantes), voire attitudes chirurgicales ou techniques de destruction locale (**figure 3b**). Compte tenu du nombre d'alternatives thérapeutiques validées et en l'absence d'études randomisées de RIV publiées dans les TNE pancréatiques, la RIV se positionne actuellement plutôt en troisième, quatrième ligne, voire ultérieurement dans la prise en charge de ces tumeurs. Les résultats de la phase II OCLURANDOM, randomisant Sunitinib versus RIV, permettront de mieux préciser la place de la RIV dans les TNE du pancréas, notamment vis-à-vis des thérapies ciblées.

2.3 Algorithme thérapeutique des TNE selon les recommandations européennes de l'ENETS

Les recommandations européennes de l'ENETS [14] sont très proches du TNCD : la RIV se positionne à l'échec des analogues de la somatostatine dans les TNE intestinales métastatiques sécrétantes, à l'échec des traitements médicaux dans les TNE pancréatiques métastatiques avec des séquences thérapeutiques incluant chimiothérapies, thérapies ciblées, les séquences restant à définir.

2.4 Application des recommandations

A chaque étape de la prise en charge des patients, l'inclusion dans les protocoles de recherche clinique activés sur le territoire national doit être privilégiée ; cette dernière décennie a permis de montrer que dans ces tumeurs rares des essais de phase III pouvaient aboutir et permettre ainsi de proposer des thérapies avec des niveaux de preuve satisfaisants.

La discussion multidisciplinaire de chaque dossier, cas par cas, est indispensable pour définir les stratégies thérapeutiques, ne pas sur- ou sous-traiter les patients, respecter au maximum leur qualité de vie dans le temps : toute toxicité d'une ligne de traitement peut impacter la prise en charge ultérieure du patient [15], le contre-indiquant à d'autres lignes potentiellement efficaces.

La RIV apparaît indiscutablement comme une arme supplémentaire se positionnant rapidement dans la stratégie de prise en charge des TNE intestinales métastatiques et dont l'indication dans les TNE pancréatiques sera prochainement beaucoup mieux définie.

3 Modalités actuelles d'accès à la RIV

3.1 Historique du développement de la RIV

La RIV par les analogues de la somatostatine est d'introduction récente en France, mais il convient de rappeler que les premiers développements remontent au siècle dernier.

Le premier radionucléide utilisé, l'Indium-111, possède des propriétés physiques qui en font un bon candidat pour l'imagerie, mais moins adapté aux fins thérapeutiques du fait d'un faible ratio en énergie électrons/photons, même si l'émission d'un électron Auger, au parcours très réduit, pourrait s'avérer avantageux dans certaines situations comme le traitement de micrométastases [16], ce qui reste à prouver par des essais thérapeutiques. Dans les quelques séries rapportées, les effets sur les patients avec macrométastases sont essentiellement symptomatiques et rarement morphologiques [17,18].

Des analogues marqués à l'Yttrium-90 ont plus largement été utilisés et ce dès le début des années 2000, notamment le ⁹⁰Y-DOTATOC. L'Yttrium-90, émetteur bêta pur de haute énergie, offrait la perspective d'une meilleure efficacité thérapeutique, confirmée par les premières utilisations cliniques [19]. Néanmoins, ces résultats prometteurs ont été ombragés par la survenue de toxicités hématologiques et rénales, parfois sévères [20]. Cette dernière est liée à la réabsorption tubulaire et à la rétention du radiopharmaceutique, qui peut être réduite par la perfusion concomitante de l'analogue radiomarqué et d'acides aminés chargés positivement [21]. Ce sont finalement les analogues marqués au Lutetium-177 qui, au cours des dernières années, ont concentré l'essentiel des développements et seront l'objet de la suite de ce chapitre.

Plusieurs équipes ont accumulé une grande expérience de la RIV des TNE et publié des résultats très encourageants [22,23]. Cependant, aucune de ces études n'était comparative et toutes concernaient des populations de patients hétérogènes (TNE dont le site primitif pouvait être intestinal, pancréatique ou bronchique, mais aussi phéochromocytomes ou paragangliomes, cancers thyroïdiens, voire des tumeurs surexprimant les récepteurs de la somatostatine mais de primitif inconnu). Ces carences ont longtemps freiné l'accès à la RIV par les analogues de la somatostatine marqués au Lutetium-177 en France.

3.2 NETTER-1 : premier essai randomisé de RIV des TNE

Cette étude de phase III, prospective randomisée, conduite dans 41 sites ouverts dans 8 pays, dont la France, a concerné des patients atteints de TNE bien différenciées de l'intestin moyen, métastatiques ou localement avancées, et progressives sous Octréotide à longue durée d'action (Octréotide LAR 20 ou 30mg/28 jours)[7]. Deux cent vingt-neuf patients ont été inclus et randomisés pour recevoir soit 4 cycles de RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (ou ¹⁷⁷Lu-Octréotate ou ¹⁷⁷Lu-Exodotreotide), espacés de 8 semaines et associés à la poursuite des analogues retard à la dose habituelle (Octréotide LAR 30 mg/ 28 jours), soit des analogues de la somatostatine toutes les 4 semaines, à posologie renforcée (Octréotide LAR 60 mg/ 28 jours). Le critère de jugement principal était la survie sans progression, évaluée selon les critères RECIST1.1 avec relecture centralisée de l'imagerie réalisée toutes les 12 semaines. Les résultats de cette étude, publiés dans le NEJM en Janvier 2017, ont confirmé l'efficacité de la RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE en traitement des TNE de l'intestin moyen. A la date de la première analyse (Juillet 2015), la survie sans progression médiane était de 8,4 mois dans le groupe contrôle (Octréotide LAR double dose), alors que la médiane n'était pas atteinte dans le bras ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Les résultats montraient une diminution de 79% du risque de progression ou de décès dans le groupe ¹⁷⁷Lu-

DOTATATE comparativement au groupe contrôle (hazard ratio de progression de la maladie ou de décès dans le groupe ¹⁷⁷Lu-DOTATATE versus le groupe contrôle : 0.21 ; intervalle de confiance à 95%, 0,13 à 0,33 ; P<0,001). Une analyse ultérieure, en Juin 2016, réalisée à la demande des autorités de santé européennes et américaines, a conclu à une survie sans progression médiane de 28,4 mois dans le groupe ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, contre 8,5 mois dans le groupe contrôle [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16606_LUTATHERA_PIC_INS_Avis3_CT16606.pdf]. Les résultats de survie globale, objectif secondaire de l'étude, ne sont pas matures. On observait, à la première analyse, une survie globale médiane de 27,4 mois parmi les patients du groupe contrôle, alors que la médiane n'était pas atteinte dans le bras ¹⁷⁷Lu-DOTATATE.

3.3 Accès à la RIV : validation par les autorités de santé et ouverture des centres en France

Après la fermeture aux inclusions de l'étude NETTER-1, le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE est resté accessible :

- dans le cadre d'un programme d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour les patients présentant une TNE bien différenciée de l'intestin moyen ;
- dans le cadre d'un programme d'ATU nominative pour les patients atteints d'une TNE bien différenciée d'autre origine (pancréas, bronche, rectum notamment).

Les résultats de l'étude NETTER-1, associés aux données antérieurement rapportées par les centres utilisateurs des analogues de la somatostatine marqués au Lutetium-177, ont conduit le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence Européenne du Médicament à délivrer une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 26 Septembre 2017. Cette AMM précise que le

¹⁷⁷Lu-DOTATATE (nom commercial : LUTATHER®) est indiqué pour le traitement des TNE-GEP inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (Grade 1 et Grade 2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes.

L'avis de la Haute Autorité de Santé du 22 Novembre 2017 a identifié des alternatives thérapeutiques. Ainsi, selon cet avis, le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE est accessible aux patients atteints de TNE de l'intestin moyen après échec d'une première ligne de traitement et les patients atteints de TNE pancréatiques ou gastriques ne relèvent d'un traitement par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE qu'après échec de 2 lignes thérapeutiques [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/cteval311_lutathera_annexe_cd_22112017.pdf]. Cet avis a mis un terme aux programmes d'ATU, le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE restant accessible dans un programme dit « post-ATU ».

La Commission de transparence de la HAS a donné, le 11 Juillet 2018, un avis favorable à l'inscription du LUTATHERA® sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication des TNE intestinales « inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (Grade 1 et Grade 2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes» et aux posologies de l'AMM, en délivrant dans cette indication un ASMR III (amélioration du service médical rendu de niveau 3) [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16606_LUTATHERA_PIC_INS_Avis3_CT16606.pdf].

Les discussions concernant le prix de ce radiopharmaceutique sont en cours et devraient être connues prochainement. Une fois celui-ci fixé, seuls les patients atteints de TNE d'origine intestinale (incluant le rectum) pourront bénéficier d'une prise en charge de ce traitement. En

effet, les Autorités ont estimé qu'en l'absence de données prospectives comparatives, le ^{177}Lu -DOTATATE ne pouvait bénéficier d'un avis favorable dans les TNE non intestinales.

Le panorama de la RIV des TNE a également considérablement évolué sur le plan géographique au cours des dernières années en France. Ainsi, seuls 6 centres français ont participé à l'étude NETTER-1 mais, au 01 janvier 2019, 21 centres disposaient des autorisations pour proposer la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE en France, comme illustré sur la **figure 4**.

Parallèlement, le nombre de patients traités a progressé de manière quasiment exponentielle. Au premier janvier 2019, 538 patients ont bénéficié d'une RIV par ^{177}Lu -DOTATATE en France, dont 246 en 2018.

3.4 Essais cliniques

Au-delà de l'utilisation en routine clinique, précisons que des études prospectives sont ouvertes aux inclusions.

La première ouverte est l'étude française multicentrique de phase II OCLURANDOM, financée par un PHRC et coordonnée par le Pr Eric Baudin à l'Institut Gustave Roussy [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02230176]. Cette étude évalue l'efficacité anti-tumorale de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE versus Sunitinib dans le traitement des TNE bien différenciées du pancréas inopérables et progressives après une première ligne thérapeutique. L'objectif principal est la survie sans progression à 12 mois, évaluée toutes les 12 semaines selon les critères RECIST 1.1. Les objectifs secondaires regroupent l'analyse de la survie globale, du temps jusqu'à progression et de la tolérance du traitement. L'essai, ouvert depuis 2015 dans 10 centres en France prévoit

l'inclusion de 80 patients. La fin de la période d'inclusion devrait intervenir en 2019 et les premiers résultats être connus en 2021.

Une seconde étude, menée par un industriel (ITM), est l'étude COMPETE [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03049189]. Elle a pour objectifs de valider l'efficacité et la tolérance de la RIV par ¹⁷⁷Lu-Edotreotide (ou ¹⁷⁷Lu-DOTATOC) chez des patients présentant une TNE-GEP bien différenciée, exprimant les récepteurs de la somatostatine, non opérable et progressive, en comparaison à l'Everolimus. Il s'agit d'une étude multicentrique internationale de phase III, randomisée, qui prévoit l'inclusion de 300 patients et dont l'objectif principal est l'analyse de la survie sans progression. Une trentaine de centres sont identifiés, parmi lesquels 4 en France (AP-HP Hôpital Beaujon, CHU de Nantes, CHU de Lyon et CLCC de Montpellier).

Une troisième étude, OPS-C-001 [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02592707], également conduite par un industriel (IPSEN), vient d'être récemment ouverte en France dans des indications plus larges, puisque accessible aux patients présentant une TNE-GEP bien différenciée, une TNE bronchique ou un phéochromocytome/paragangliome métastatique exprimant les récepteurs de la somatostatine, non opérables et progressifs. Il s'agit d'une étude multicentrique internationale de phase I-II évaluant la tolérance, la biodistribution, la pharmacocinétique et l'efficacité de la RIV par un antagoniste de la somatostatine (OPS-201 ou DOTA-JR11) marqué au lutétium-177. Il est prévu l'ouverture de deux centres en France (CHU de Nantes et Oncopole Toulouse).

4 Effets secondaires et impact sur la qualité de vie

4.1 Effets secondaires immédiats et à court terme

Les effets secondaires immédiats de la RIV sont peu fréquents et se limitent à des nausées modérées et transitoires chez 25 % des patients, et rarement à des vomissements [24]. Ces effets indésirables digestifs sont rattachés à la perfusion concomitante d'acides aminés à visée néphroprotectrice plutôt qu'au radiopharmaceutique. Lors des premières utilisations du ¹⁷⁷Lu-DOTATATE en France, la tolérance digestive s'est révélée bien moins bonne que rapportée dans la littérature : Faute de disposer de la solution de Lysine-Arginine habituellement préconisée [21,25], les centres avaient recours à des solutions commerciales d'acides aminés qui, perfusées à des débits plus rapides que ceux recommandés en situation de nutrition parentérale, se sont révélées hautement émétisantes. La mise à disposition sur le territoire français, depuis fin 2017, d'une solution commerciale de Lysine-Arginine s'est accompagnée d'une amélioration remarquable de la tolérance immédiate du traitement pour la plupart des patients.

Outre les nausées, une recrudescence de douleurs ou d'inconfort abdominal est rapportée chez 9% des patients traités par le centre ERASMUS [26].

L'exacerbation d'un syndrome sécrétoire préexistant semble rare, mais il est nécessaire d'en connaître l'existence en raison de ses conséquences parfois sévères. Sur une cohorte de 479 patients ayant reçu un total de 1693 cycles de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, De Keizer et al. rapportent une prolongation de l'hospitalisation ou une nouvelle hospitalisation en raison d'un relargage hormonal chez 6 patients (1% des cas) : 2 patients étaient traités pour une tumeur carcinoïde bronchique, 2 pour un VIPome, 1 pour une TNE digestive responsable d'un syndrome carcinoïde

et le dernier pour un phéochromocytome. Tous les patients présentaient un syndrome sécrétoire intense et une maladie métastatique étendue avant le début de la RIV. Dans tous les cas, ce relargage hormonal est survenu dès le premier cycle de RIV, et au plus tard dans les 48 heures suivant l'administration du radiopharmaceutique. Les symptômes ont été résolutifs sous traitement symptomatique, analogues de la somatostatine de courte durée d'action, et dans certains cas corticoïdes. Le maintien du traitement par analogues de la somatostatine à courte durée d'action lors des cycles ultérieurs de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE a permis d'éviter la récurrence chez la moitié des patients concernés. Les mécanismes à l'origine de ce relargage hormonal restent méconnus. Parmi les hypothèses, on évoque une lyse tumorale secondaire à l'irradiation bêta, une réponse au stress de l'hospitalisation ou encore une synthèse hormonale accrue par la perfusion de la solution d'acides aminés, substrats de cette synthèse.

Une asthénie est courante dans les jours suivant la RIV [27]. Généralement modérée, elle régresse habituellement spontanément en une dizaine de jours.

L'alopécie, de grade 1 et transitoire, est rapportée par 40 à 60 % des patients du centre Erasmus [22,28]. Elle n'a été relevée que chez 11% des patients de l'étude NETTER-1.

4.2 Effets secondaires hématologiques

La RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE expose à des complications hématologiques précoces, transitoires et rarement sévères, mais qui peuvent justifier des adaptations thérapeutiques, ou des complications hématologiques retardées, dont l'incidence reste faible sauf, peut-être, chez certains patients préalablement exposés à des traitements myélotoxiques.

4.2.1 Effets secondaires hématologiques précoces

La toxicité hématologique précoce est la conséquence de l'irradiation médullaire, la moelle constituant d'ailleurs avec le rein le principal organe limitant pour la RIV. Elle se manifeste par une diminution réversible et transitoire de la numération des lignées cellulaires sanguines, survenant classiquement entre la 4^{ème} et 6^{ème} semaine après l'administration du radiopharmaceutique, et qui a tendance à s'accroître au fur et à mesure des cures.

L'atteinte la plus fréquente est la thrombopénie, avec une incidence de 25%, tous grades confondus, parmi les patients de l'étude NETTER-1. Les toxicités hématologiques de grade 3 ou 4 surviennent chez moins de 10% des patients, d'après les séries rétrospectives [29–31]. Dans l'étude NETTER-1, l'incidence de la thrombopénie de grade 3 ou 4 était de 2%, celle de la leucopénie de grade 3 ou 4 de 1% et aucun des patients n'a présenté d'anémie sévère.

L'étude de l'équipe de Milan [32] a montré que les paramètres hématologiques diminuaient modérément mais significativement au cours de la RIV, avant de revenir aux valeurs pré-thérapeutiques dans un délai de 12 à 24 mois après la fin du traitement, hormis l'anémie qui pouvait persister, modérée.

Les patients âgés (plus de 70 ans) et ceux présentant une masse tumorale importante sur la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine semblent les plus exposés aux complications hématologiques précoces [33].

La survenue d'une toxicité hématologique en cours de RIV (thrombopénie de grade 2, autre hématotoxicité de grade 3 hormis la lymphopénie) impose des adaptations thérapeutiques qui seront détaillées au chapitre 8.1.1.

Si la lymphopénie n'a pas de conséquence sur le déroulement de la RIV, elle est fréquente puisque les lymphopénies de grade 3 ou 4 concernent 50% des patients [29] et fait parfois discuter, lorsqu'elle est profonde et précoce, d'une prophylaxie contre les infections communautaires à pneumocystis et ce d'autant que la récupération peut être lente.

4.2.2 Effets secondaires hématologiques tardifs

Ils associent les syndromes myélodysplasiques et les leucémies aiguës et sont redoutés ; néanmoins, les données de la littérature sont pour la plupart rassurantes.

Ainsi, le centre Erasmus de Rotterdam a étudié l'incidence des leucémies et syndromes myélodysplasiques sur une population de 610 patients ayant reçu au moins 1 cycle de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (activité cumulée ≥ 3.7 GBq) pour une TNE [29]. Après un suivi médian de 64 mois (intervalle de confiance à 95%, 58 – 70 mois), les auteurs ont recensé 4 cas de leucémie aiguë (0,7%) et 9 syndromes myélodysplasiques (1,5%).

A l'opposé, l'équipe française de Briau et al a rapporté la survenue d'un évènement hématologique sévère (leucémie ou syndrome myélodysplasique) chez 4 des 20 patients ayant reçu une RIV pour TNE, soit une incidence de 25% [34]. Comparativement aux autres, les patients développant un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë dans les suites de la RIV avaient reçu un nombre significativement plus important de cycles de chimiothérapie

préalablement, un nombre significativement plus important de cycles avec des agents alkylants, et avaient plus fréquemment présenté une toxicité hématologique précoce de grade 3 ou 4. En revanche, la présence de métastases osseuses ne semblait pas être un facteur prédisposant à la survenue de complications hématologiques tardives.

Une revue de la littérature a été publiée récemment par Kesavan et al. et regroupe les données de 16 études, concernant 2225 patients [35]. La plupart des patients ont reçu une RIV par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, mais environ 650 ont été traités par des analogues marqués à l'Yttrium-90, en monothérapie ou en combinaison au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ; une centaine de patients enfin a reçu du ¹⁷⁷Lu-DOTATATE en association avec une chimiothérapie cytotoxique (Capecitabine +/- Temozolomide) ou de l'Everolimus. Avant la RIV, les patients avaient tous été exposés à des traitements, pouvant inclure des analogues de la somatostatine, de la chimiothérapie, de la radiothérapie ; la plupart des patients avaient reçu plus de 2 lignes thérapeutiques avant la RIV. Le suivi médian variait de 6 à 62 mois. L'incidence de la toxicité hématologique précoce était, dans cette revue, de 10%. Les complications tardives (syndromes myélodysplasiques / leucémies aiguës) étaient observées chez 1,4% des patients, sans que l'incidence ne diffère entre les patients recevant la RIV en monothérapie ou en association. Les facteurs associés avec l'apparition d'une toxicité hématologique regroupaient l'âge supérieur à 70 ans, une fonction rénale altérée, une cytopénie initiale, l'exposition préalable à la chimiothérapie avec des agents alkylants ou à la radiothérapie, ces deux derniers facteurs étant significativement associés à un risque accru de toxicité hématologique retardée.

La répétition de cycles de RIV semble accroître la toxicité hématologique précoce, comme le suggère l'étude Sabet de 2014 [36]. Dans cette cohorte de 33 patients porteurs de TNE-GEP

ayant préalablement présenté une réponse à la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE et soumis à une activité moyenne cumulée de 44,3 GBq, une toxicité hématologique précoce de grade 3 ou 4 a été observée dans 21% des cas. En revanche, les auteurs n'ont pas relevé de syndrome myélodysplasique et le traitement (salvage therapy) a permis d'obtenir une survie sans progression d'une durée médiane de 13 mois.

4.3 Effets secondaires rénaux

Les premières utilisations de la RIV dans les TNE se sont accompagnées de la survenue de toxicités rénales fréquentes et sévères, conduisant parfois à l'insuffisance rénale terminale [37]. Rappelons d'une part que le radiopharmaceutique utilisé était alors marqué à l'Yttrium-90, émetteur d'une particule plus énergétique, de parcours plus long et plus néphrotoxique que le Lutetium-177 et que, d'autre part, la perfusion concomitante d'acides aminés chargés positivement a permis de réduire l'incidence de ces effets secondaires rénaux en diminuant de 40% la captation rénale du radiopharmaceutique [25]. La solution couramment utilisée est une solution de Lysine 2,5% et Arginine 2,5% dans 1 litre de sérum salé isotonique.

L'équipe de Milan a rapporté en 2015 la tolérance à long terme de la RIV par les analogues de la somatostatine sur une large population de 807 patients [38]. Une toxicité rénale a été notée chez 34,6% des patients, principalement de grade 1 ou 2 (29% de la cohorte). Parmi les 290 patients n'ayant reçu que des analogues marqués au Lutetium-177, avec une activité cumulée médiane de 22,9 GBq, 25,5% ont présenté une toxicité rénale, exclusivement de grade 1 ou 2. Le traitement par Yttrium-90 ou par l'association Yttrium-90 et Lutetium-177 conduisait plus fréquemment à une toxicité rénale définitive que celui par Lutetium-177. L'hypertension artérielle et l'exposition

antérieure à des traitements néphrotoxiques (chimiothérapie, chimioembolisation transartérielle) étaient associées à un risque accru de toxicité rénale.

L'équipe de Rotterdam rapporte également des données rassurantes sur la tolérance rénale à long terme de la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE [39]. Les auteurs ont relevé la survenue d'une toxicité rénale aiguë de grade 1 chez 14 des 323 patients suivis au centre Erasmus et ayant reçu une activité cumulée médiane de 29,7 GBq de ^{177}Lu -DOTATATE (extrêmes 7,4 – 29,6 GBq), soit une fréquence de 4%. Trois patients (1%) ont développé une toxicité rénale de grade 2 et aucune toxicité de grade 3 ou 4 n'a été identifiée. Le suivi à long terme (jusqu'à 3 ans) de cette cohorte a conduit à l'identification de 5 cas de néphrotoxicité de grade 3. Les auteurs considèrent que cette toxicité n'est pas liée à la RIV, ces 5 patients présentant déjà, avant la RIV, une fonction rénale altérée avec une clairance de créatinine inférieure à 60 mL/min. La clairance de la créatinine, estimée à partir de la formule de Cockcroft-Gault, diminue en moyenne de 3% par an après RIV par ^{177}Lu -DOTATATE et cette baisse n'excède jamais 20% dans cette population. En revanche, les auteurs n'ont pas identifié de facteur prédictif d'altération de la fonction rénale. L'étude dosimétrique réalisée sur un échantillon de 228 patients a permis d'estimer la dose moyenne aux reins à $20,1 \pm 4,9$ Gy. L'activité administrée a été réduite chez 55 patients en raison d'une dose aux reins estimée à plus de 23 Gy, qui correspond à la dose limite admise historiquement en radiothérapie externe. Néanmoins, 11 patients (5%) ont reçu une dose aux reins supérieure à 28 Gy et aucun n'a présenté de toxicité rénale de grade 3 ou 4 ou de diminution de clairance de créatinine supérieure à 10% par an. Dans cette étude, la dose au rein n'influence pas l'évolution de la fonction rénale, contrairement à ce qui a été observé lors de RIV avec les analogues de la somatostatine marqués à l' ^{90}Y [40]. Les auteurs concluent que le schéma de RIV comportant 4

cycles de ^{177}Lu -DOTATATE à une activité de 7,4 GBq expose à un risque faible de toxicité rénale.

Les données prospectives de l'étude NETTER-1 confirment la bonne tolérance rénale du ^{177}Lu -DOTATATE : aucune toxicité rénale n'a été observée après un suivi médian, cependant limité, de 14 mois [7].

4.4 RIV et qualité de vie

Les TNE peuvent altérer la qualité de vie par le biais du syndrome tumoral, de l'asthénie ou du syndrome sécrétoire [41]. Celui-ci regroupe divers symptômes selon le type d'hormones sécrétées par la tumeur : hypoglycémies en cas d'insulinome, manifestations cutanées dans le glucagonome et syndrome carcinoïde dans sa forme la plus fréquente, associée principalement aux tumeurs de l'intestin grêle. Il se manifeste par la survenue de bouffées vaso-motrices ou flushs et de diarrhées sécrétoires. Leur fréquence et leur intensité peuvent gravement altérer le quotidien des patients. Avant que ne soient démontrées leurs propriétés anti-tumorales [8,9], les analogues froids de la somatostatine ont longtemps été utilisés pour contrôler le syndrome sécrétoire.

L'arsenal thérapeutique à disposition aujourd'hui pour traiter les TNE bien différenciées est vaste. Le choix du traitement est discuté au cas par cas et tient compte du site du primitif, de l'étendue et de la topographie de la maladie, mais également de la condition du patient (âge, état général, éventuelles comorbidités) qui peuvent influencer le risque d'effets secondaires. Compte-tenu de la survie généralement prolongée des patients atteints de TNE bien différenciées, il importe également d'évaluer l'impact de ces thérapeutiques sur la qualité de vie du patient.

Plusieurs équipes ont montré qu'au-delà d'effets secondaires acceptables, la RIV par analogues de la somatostatine permettait d'améliorer la qualité de vie des patients. L'équipe du centre Erasmus de Rotterdam a évalué la qualité de vie d'une cohorte de 50 patients, recevant une RIV par analogues de la somatostatine pour une TNE-GEP et suivis au moins 3 mois après la fin du traitement [42]. La moitié des patients avaient été opérés de leur primitif, une proportion identique avait reçu des analogues de la somatostatine et 10% une chimiothérapie. Un tiers des patients avaient présenté une progression documentée de la maladie dans l'année précédant la RIV. A l'issue du traitement, 48% des patients présentaient une réponse tumorale (complète, partielle ou mineure), 38% avaient une maladie stable et 12% progressaient. La qualité de vie, évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-C30 (version 3.0), était significativement améliorée après la RIV comparativement à l'évaluation initiale. Les auteurs ont observé une amélioration des scores émotionnels et de fonction sociale, ainsi qu'une amélioration de la fatigue, des douleurs et de l'insomnie. Bien que la prévalence de la diarrhée n'ait pas été significativement améliorée par le traitement, les patients présentant initialement des diarrhées ont vu leur fréquence diminuer. Cette amélioration globale de la qualité de vie rapportée par le patient était positivement corrélée à l'amélioration de l'index de Karnofsky évalué par le médecin. Enfin, l'amélioration de la qualité de vie était plus fréquemment observée parmi les patients ayant présenté une réponse tumorale au traitement.

Des résultats comparables ont été rapportés récemment par l'équipe de Bonn [43] sur une population de 68 patients traités par RIV aux analogues de la somatostatine pour une TNE du pancréas et évalués à l'aide du même questionnaire (EORTC QLQ-C30) avant traitement, puis 3 mois après chaque cycle de RIV (ceux-ci étant espacés de 3 mois). Le score global et le score de

fonction sociale étaient significativement améliorés au décours de la RIV ainsi que plusieurs symptômes parmi lesquels la fatigue, la perte d'appétit, les nausées et vomissements. La qualité de vie s'améliore significativement dès le premier cycle de RIV.

Dans l'étude NETTER-1, la qualité de vie des patients était évaluée toutes les 12 semaines à l'aide des questionnaires EORTC QLQ C-30 et G.I. NET 21 et les auteurs ont analysé le temps à détérioration des différents items évalués, défini par une diminution de 10 points du score sur une échelle de 100 [44]. Les résultats sur cette large cohorte (231 patients randomisés dont 117 dans le bras RIV) montre que le temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie globale, des performances physiques, de la diarrhée, des douleurs, de l'image corporelle, de l'inquiétude liée à la maladie et de la fatigue était significativement plus long dans le groupe traité par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, comparativement au bras contrôle qui recevait un traitement par analogues de la somatostatine à double dose. Le bénéfice atteignait 22,7 mois pour la qualité de vie globale. Quarante-huit pour cent des patients du bras RIV, suivis au moins 24 semaines, rapportait une amélioration de leur diarrhée et la moitié de leur fatigue.

Notons, enfin, qu'une étude française rétrospective récente [45], menée en lien avec l'APTED (Association de patients porteurs de tumeurs endocrines diverses) portant sur 54 patients qui ont chacun bénéficié d'au moins trois modalités thérapeutiques différentes pour le traitement d'une TNE avancée, a rapporté une meilleure tolérance pour les traitements par analogue à la somatostatine et pour la RIV des analogues à la somatostatine comparativement aux autres modalités (chirurgie, radiofréquence, chimiothérapie orale, interféron, Everolimus), avec un score médian de tolérance perçue à 1 (correspondant à une très bonne tolérance). De manière intéressante, les patients rapportaient uniquement une « très bonne » ou une « bonne » tolérance

(score 1 et 2) pour la RIV des analogues à la somatostatine, alors que les scores s'échelonnaient de 2 à 4 (« bonne » à « mauvaise » tolérance) pour les autres traitements.

5 Contre-indications de la RIV

5.1 Contre-indications absolues

Les contre-indications mentionnées dans le RCP de LUTATHERA[®] se limitent à :

- une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients,
- une grossesse établie ou suspectée,
- une insuffisance rénale avec clairance de créatinine inférieure à 30 mL/min.

5.2 Contre-indications relatives

Les recommandations de l'ENETS actualisées en 2017, mentionnent un certain nombre de situations devant être considérées comme des contre-indications, au moins relatives, à la RIV :

- localisations tumorales visualisées sur l'imagerie en coupe (TDM et/ou IRM), dépourvues d'expression des récepteurs de la somatostatine, et présentant un hypermétabolisme sur la TEP au ¹⁸F-FDG ;
- insuffisance rénale modérée à sévère, définie par une clairance de créatinine inférieure à 50 mL/mn ;
- altération de la réserve hématologique, avec une hémoglobine inférieure à 8 g/dL, ou des plaquettes < 75 G/L, ou des leucocytes inférieurs à 2 G/L ;
- altérations sévères de la fonction hépatique, notamment bilirubinémie à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, ou hypoalbuminémie inférieure à 25 g/L et taux de prothrombine inférieur à 70% ;
- insuffisance cardiaque sévère (stade NYHA III ou IV)

- atteinte valvulaire cardiaque droite modérée à sévère ;
- incapacité à consentir au traitement ;

Dans tous les cas, une évaluation clinique, biologique, morphologique et fonctionnelle rigoureuse devra être réalisée.

6 Sélection des patients

La sélection du patient constitue ainsi une étape déterminante qui nécessite une connaissance approfondie du dossier clinique et des conditions d'accès au traitement.

On rappellera que les effets attendus de la RIV sont une amélioration ou un maintien prolongé de l'état général, une amélioration des signes fonctionnels et un contrôle tumoral sous forme majoritairement d'une stabilisation prolongée de la maladie et plus rarement de réponse tumorale objective [22]. Les effets radiobiologiques de la RIV qui sont complexes et encore partiellement connus s'observent de manière retardée, avec un effet cumulatif des cures [46]. De ce fait, la RIV paraît principalement indiquée pour le traitement des TNE indolentes, d'autres options thérapeutiques plus agressives (Chimiothérapie notamment) étant à privilégier en cas de maladies plus évolutives ou de virage évolutif d'une TNE antérieurement indolente.

L'avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RENATEN de préférence) est ainsi requis afin d'évaluer de manière personnalisée, adaptée au patient et à sa maladie, l'intérêt de la RIV par rapport aux alternatives thérapeutiques ainsi que la balance bénéfice /risque du traitement.

La connaissance des caractéristiques tumorales, de l'évolution et l'évolutivité de la maladie, des comorbidités éventuelles du patient, des traitements antérieurs et de son état général est donc essentielle. Il paraît important de voir en consultation le patient avant de valider la RIV, ce qui permettra également de l'informer sur le traitement et ses complications éventuelles.

Le document **annexe 1** rapporte les informations utiles pour la sélection des candidats à la RIV. D'une manière schématique, on peut considérer que cette sélection s'opère à deux niveaux : à l'échelle de la maladie ? mais également à l'échelle du patient.

6.1 La sélection à l'échelle de la maladie

En considérant l'avis émis par l'European Medicine Agency le 26 septembre 2017, l'accès à la RIV peut concerner actuellement les :

- TNE bien différenciées de **grade 1 ou 2 OMS** (Ki 67 ≤ 20%)
- de primitif **gastro-entéro-pancréatique**
- **métastatique,**
- **progressive** (sans précision néanmoins sur le mode de progression considéré)
- **inopérables ou non accessibles à un traitement locorégional efficace**
- avec des lésions présentant une **hyperexpression des récepteurs de la somatostatine (sous-type 2) documentée** sur une imagerie des récepteurs de la somatostatine réalisée dans les 3 mois précédant le début du traitement : scintigraphie à l'Octreoscan (intensité lésionnelle ≥ foie sain ? soit de niveau 2 à 4 de l'échelle de Krenning) ou de façon plus précise et quand disponible par une TEP aux analogues de la somatostatine marqués au Gallium-68 (sans seuil de fixation tumorale actuellement validé, mais au minimum > foie sain).

Comme indiqué précédemment, lorsque le prix du LUTATHERA® aura été publié, seuls les patients atteints de TNE intestinales seront éligibles dans un premier temps à une prise en charge par ce traitement en France.

6.2 La sélection à l'échelle du patient

- **Age >18 ans**
- **État général correct** (OMS<2),
- Se méfier des altérations récentes de l'état général : perte de poids, de l'appétit surtout si associés à une symptomatologie douloureuse pouvant être des signes de virage évolutif vers un mode agressif de la maladie
- La dénutrition, fréquente dans les TNE avancées, nécessite une prise en charge adaptée, complémentaire de la prise en charge carcinologique et du syndrome fonctionnel
- **Rechercher un cœur carinoïde ou une insuffisance cardiaque évoluée** par une consultation et une échographie cardiaque, en particulier en cas de TNE à sécrétion sérotoninergique. L'atteinte valvulaire carinoïde peut être pauci ou asymptomatique mais peut nécessiter une prise en charge prioritaire (chirurgie valvulaire) [47] ; en cas d'atteinte carinoïde ou cardiaque modérée, il faudra s'enquérir d'éventuelles précautions à prendre vis-à-vis de la perfusion des acides aminés et des consignes d'hyperhydratation
- Fonction rénale correcte : clairance glomérulaire à déterminer par une méthode fiable (clairance CKD-EPI ou MDRD, éventuellement confirmée par une méthode isotopique ou froide de référence)

- Fonction hépato-biliaire correcte : notamment Bilirubine <3 normale ; TP >70%, sinon associé à une albumine >40g/L ; albumine >40g/L sinon associée à une TP >70%,
- Peu de comorbidités ou de traitements antérieurs pouvant favoriser une hématotoxicité ou néphrotoxicité de la RIV parmi lesquels on retiendra les chimiothérapies, la radiothérapie externe extensive, des traitements radiométaboliques antérieurs.

6.3 Facteurs prédictifs de la réponse à la RIV

- Certains facteurs ont été identifiés comme des indicateurs de la réponse à la RIV et peuvent être pris en compte en cas d'indication jugée « limite » :
- La qualité du ciblage tumoral est un paramètre important à considérer tant en ce qui concerne l'homogénéité que l'intensité du ciblage avec une relation démontrée entre l'intensité de fixation tumorale à l'imagerie des récepteurs de la somatostatine et l'efficacité thérapeutique [24,48].
- La taille des lésions peut conditionner la réponse tumorale, avec une meilleure efficacité anti-tumorale théorique pour les petites lésions homogènes que pour des volumineuses lésions hétérogènes.
- Une TEP au ¹⁸F-FDG préthérapeutique peut être très utile et semble conseillée dans la sélection des patients, du fait de sa valeur pronostique démontrée dans les TNE [49] et d'une moins bonne réponse à la RIV constatée chez les patients porteurs de lésions FDG positives [50,51].
- Les résultats de la TEP au ¹⁸F-FDG et de l'imagerie des récepteurs de la somatostatine peuvent être combinés pour établir un score métabolique composite "NETPET grade", prenant en compte les intensités de fixation lésionnelle des deux traceurs pour sélectionner les patients à la RIV. La constatation de lésions d'origine endocrine FDG

exclusives doit faire rediscuter l'indication de la RIV, si on se réfère aux résultats rapportés par Chan [52].

7 Déroulement du traitement

L'AMM européenne et le RCP du LUTATHERA® indiquent que le traitement comporte 4 cycles de RIV espacés de 8 semaines, avec à chaque cycle administration de 7,4 GBq de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Ces cycles peuvent être espacés en cas de survenue d'une toxicité jusqu'à 16 semaines, sous réserve de la résolution de cette toxicité (avec alors administration d'une activité réduite de moitié).

En cas de poursuite des analogues froids de la somatostatine de manière concomitante à la RIV notamment à visée symptomatique, décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire, il est recommandé dans le RCP de LUTATHERA® de respecter un délai de 30 jours entre l'injection des analogues froids à longue durée d'action et l'administration de LUTATHERA®, les analogues à courte durée d'action pouvant être administrés jusqu'à 24 heures avant l'injection de LUTATHERA®. Le respect d'un délai minimum (et sa durée) entre l'injection d'analogues froids et radioactifs de la somatostatine reste débattu au sein de la communauté médicale en l'absence de données prospectives. L'injection des analogues froids peut être en tout cas reprise 24h après l'administration du radiopharmaceutique. A noter que certaines données rétrospectives récentes sont en faveur d'un bénéfice de survie sans progression et de survie globale chez les patients bénéficiant de la poursuite des analogues froids [53] (en respectant un délai de 4 à 6 semaines avant l'administration des analogues radiomarqués) en combinaison avec la RIV ou en traitement de maintenance. Cependant, il n'existe pas là encore, à ce jour, de données prospectives évaluant ce bénéfice.

Une enquête nationale a été conduite en début d'année 2017 par le groupe endocrinologie de la société française de médecine nucléaire auprès des centres ayant débuté la RIV par ^{177}Lu -DOTATATE. Le questionnaire portait sur les modalités de sélection et de suivi des patients, ainsi que sur les conditions de réalisation du traitement. A la date de l'enquête, près de 200 patients avaient bénéficié ou étaient en cours de traitement par ^{177}Lu -DOTATATE dans 16 centres. Parmi ceux-ci, 6 disposaient d'une relative expérience, avec plus de 10 patients traités. Les résultats ont été présentés lors des 3èmes Journées Francophones de Médecine Nucléaire à Nantes en Mai 2017. Ce premier retour d'expérience fait ressortir des organisations différentes tenant compte de contraintes locales en termes d'équipement en matériel, de locaux, de la présence et de la proximité des chambres radioprotégées et de la constitution des équipes paramédicales et médicales.

Dans 11 centres sur 16, l'injection du ^{177}Lu -DOTATATE était réalisée et suivie d'une hospitalisation en chambre radioprotégée, le patient étant dans la majorité des cas hospitalisé 1 ou 2 nuits. Trois centres déclaraient injecter dans les locaux du service de médecine nucléaire, en dehors de la chambre radioprotégée, le patient y étant hospitalisé au décours. Enfin, 2 centres effectuaient le traitement en hôpital de jour. Des études montrent qu'à 6h post-injection et compte tenu de l'élimination urinaire, le débit de dose à 1m du patient est de $2 \pm 1,9 \mu\text{Sv/h}$ (par GBq administré), soit le plus souvent $< 20 \mu\text{Sv/h}$ [54].

Des conseils d'hydratation orale sont classiquement donnés au patient avant de débiter le traitement.

Le jour du traitement, la prise en charge débute par l'accueil du patient par l'équipe médicale et paramédicale dans la chambre ou la pièce où est réalisée l'injection, qui a été préparée pour éviter d'éventuelles contaminations surfaciques en cas de mauvaise tolérance digestive (usage de bâches de protection, proximité de haricots...).

Plusieurs méthodes d'injection du radiopharmaceutique sont proposées dans le RCP du LUTATHERA® (méthode par gravité, méthode double pompe) et certains centres utilisent des injecteurs protégés (plombés).

Quelle que soit la méthode choisie, le patient est équipé de 2 (ou en cas de mauvais capital 1) voies veineuses périphériques. La pose d'un dispositif type picc-line peut se discuter au cas par cas.

Une préparation anti-émétique est administrée, le plus souvent par Granisetron 8 mg i.v. 30 minutes avant la perfusion des acides aminés, prescrite à visée néphroprotectrice. La solution de 25 g de Lysine et 25 g d'Arginine dans 1 litre de sérum salé actuellement mise à disposition par le Laboratoire BioLuz a grandement amélioré la tolérance des acides aminés et peut dans la majorité des cas être administrée sur les 4 heures recommandées. Trente minutes après le début de la perfusion d'acides aminés (ou après perfusion d'1/8eme du volume total si le débit a dû être diminué pour des raisons d'intolérance), l'injection de ^{177}Lu -DOTATATE débute et se poursuit sur environ 30 minutes.

La surveillance en cours et au décours immédiat du traitement s'avère variable selon les centres. La mesure des constantes vitales est conseillée en début de RIV (elle servira de

référence) et est poursuivie ou réitérée en cours de RIV en fonction des antécédents et des signes cliniques pouvant être constatés en cours de traitement. Des poussées tensionnelles ont par exemple été décrites avec les anciennes solutions d'acides aminés. Une surveillance ECG est proposée par certains, en particulier chez les patients à risque cardiaque.

Les **figures 5 et 6** illustrent les étapes d'une RIV.

8 Suivi des patients en cours et après la RIV

Le suivi clinique et biologique des patients est indispensable en cours et après la RIV pour détecter la survenue d'effets indésirables qui peuvent conditionner la poursuite ou l'adaptation du traitement.

L'enquête nationale conduite en 2017 a montré que l'organisation du suivi différait là encore selon les centres. Dans la plupart des centres (14/16), les patients identifiés en RCP comme potentiels candidats à la RIV étaient vus en consultation par le médecin nucléaire pour évaluation et information avant le début du traitement. Le suivi en cours de RIV était principalement assuré par le médecin nucléaire, seul (dans 4 centres) ou en binôme avec l'oncologue (dans 10 centres). Au décours de la RIV, seuls 2 centres poursuivaient un suivi par le seul médecin nucléaire, les autres proposant un suivi alterné avec l'oncologue (n=6) ou confiant le patient à son oncologue (n=6).

Néanmoins, quelle que soit la solution mise en place dans le centre, une coordination étroite s'impose entre le service clinique et la médecine nucléaire pour une meilleure prise en charge du patient, mais également pour l'organisation du traitement : programmations des RIV (réservation

des chambres radioprotégées, réservation des créneaux dédiés à l'imagerie post-thérapeutique et commandes du radiopharmaceutique) et adaptation du schéma thérapeutique en cas de toxicité ou de problèmes intercurrents.

Un contact téléphonique ou électronique (mail) avec le service peut être communiqué au patient, pour être tenu informé d'éventuels évènements pouvant survenir entre les RIV et susceptibles d'avoir un impact sur l'organisation de la prise en charge.

8.1 Suivi clinique et biologique

8.1.1 Suivi clinique et biologique avant et en cours de RIV

La fréquence du suivi clinique est adaptée en fonction de l'état général et des symptômes présentés par le patient.

Avant chaque administration et pendant le traitement, des analyses biologiques sont requises pour réévaluer l'état du patient et adapter si nécessaire le protocole thérapeutique. Les analyses biologiques minimales à réaliser avant chaque perfusion sont : évaluation de la fonction hépatique (transaminases, taux de prothrombine, albumine, bilirubine), de la fonction rénale (créatinine et clairance de la créatinine) et des lignées hématologiques (NFS-plaquettes).

Ces analyses doivent être effectuées au minimum 2 à 4 semaines avant chaque RIV et juste avant la RIV.

L'activité administrée et l'intervalle de temps entre les cycles de RIV peuvent être modifiés, ou la RIV interrompue de manière transitoire ou définitive, en fonction des résultats des analyses

biologiques ou du suivi clinique. Les recommandations ci-dessous sont celles du RCP de LUTATHERA®.

Conditions d'arrêt définitif de la RIV

Chez les patients qui ont présenté ou sont à risque de présenter les affections suivantes pendant le traitement :

- Insuffisance cardiaque sévère (définie comme étant de grade III ou IV de la classification NYHA)
- Grossesse
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients de ce médicament
- Réactions indésirables spécifiques qui persistent ou réapparaissent, comme l'hématotoxicité de grade 3-4

Conditions d'arrêt transitoire de la RIV

- Apparition d'une pathologie intercurrente qui, selon l'avis du médecin, pourrait augmenter les risques associés à la RIV. La RIV pouvant être reprise après résolution ou stabilisation.
- Opération chirurgicale majeure : Attendre 12 semaines pour reprendre la RIV
- Réactions indésirables majeures ou certaines réactions indésirables spécifiques du radiopharmaceutique

Conditions conduisant à ajuster l'activité à administrer

- Thrombocytopénie à partir du grade 2 (CTCAE).
- Toute toxicité hématologique à partir du grade 3 (CTCAE), sauf la lymphopénie.

- Toxicité rénale définie par une clairance estimée de la créatinine < 40 mL/min ou une augmentation de 40 % de la concentration sérique de créatinine par rapport à la valeur initiale avec diminution d'environ 40 % de la clairance de la créatinine par rapport à la valeur initiale.
- Toxicité hépatique définie soit par bilirubinémie > 3 fois la limite supérieure de la normale, ou hypoalbuminémie < 30 g/L avec diminution du taux de prothrombine < 70 %.
- Toute autre toxicité de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE, potentiellement liée à la RIV.

Dans ces conditions, la RIV est suspendue et les paramètres biologiques sont contrôlés (rythme à définir en fonction de l'importance des anomalies) avec traitement approprié si nécessaire.

En cas d'insuffisance rénale, une bonne hydratation est recommandée sauf contre-indication.

Si la toxicité observée persiste au-delà de 16 semaines après la dernière perfusion, la RIV est définitivement arrêtée.

Si la toxicité observée se résout dans les 16 semaines qui suivent la dernière perfusion, il est possible de continuer la RIV en diminuant d'un facteur 2 l'activité administrée. Si la « demi-dose » est bien tolérée sans réapparition de toxicité, la RIV peut être poursuivie à activité complète pour les cycles suivants. Si la toxicité réapparaît après le traitement à « demi-dose », la RIV doit être définitivement arrêtée.

8.1.2 Suivi clinique et biologique après RIV

Il est aussi recommandé d'effectuer ces analyses toutes les 4 semaines pendant au moins 3 mois après la dernière RIV et ensuite tous les 6 mois (ce qui peut en pratique s'avérer difficile), afin de pouvoir détecter les toxicités hématologiques qui peuvent survenir à distance de la RIV (du fait des effets cumulés et retardés du traitement) et perdurer plusieurs mois, ou les toxicités tardives plus graves rénales et surtout hématologiques qui surviennent plusieurs années (2 à 5 ans) après la RIV.

8.2 Imagerie de surveillance

Il n'y a pas de recommandations sur l'imagerie à réaliser en cours de RIV.

L'enquête nationale réalisée par le groupe endocrinologie de la SFMN en 2017 montrait que les modalités du suivi différaient selon les centres. Signalons, néanmoins, que la majorité des centres effectuent une scintigraphie post-thérapeutique à 24h à chaque cycle.

8.2.1 Imagerie morphologique

Il est utile de disposer d'un examen morphologique de baseline avant RIV, qui pourra être recontrôlé à la fin de la RIV puis dans le cadre d'une surveillance classique de la maladie selon un rythme déterminé par l'évolutivité tumorale initiale et les premières évaluations morphologiques de surveillance.

La réalisation d'une imagerie morphologique en cours de RIV est optionnelle. Elle trouve sa justification en particulier en cas de doute sur l'efficacité thérapeutique ou pour écarter une

progression sous traitement, mais devra être analysée en fonction des paramètres cliniques, biologiques et des examens d'imagerie fonctionnelle car de rares cas de pseudoprogression ont été décrits sous traitement [55].

8.2.2 Imagerie fonctionnelle

Une scintigraphie corps entier post-thérapeutique est classiquement réalisée, habituellement à 24h après la RIV, et permet de vérifier le ciblage tumoral et d'avoir une première idée de la réponse thérapeutique des cures précédentes. La réalisation d'une TEMP/TDM est optionnelle dans les centres.

L'imagerie des récepteurs de la somatostatine réalisée pour la sélection du patient pourra être recontrôlée à distance de la RIV. Un délai de 6 mois post-RIV (ou 1 an du début du traitement) peut être proposé pour la réponse à distance du traitement (réponse qui peut néanmoins se poursuivre plus tardivement) [22].

En cas de discordance entre l'imagerie fonctionnelle post-thérapeutique ou des récepteurs de la somatostatine et l'imagerie morphologique, il peut s'avérer utile de réaliser une TEP-DOPA (dans les TNE de l'intestin moyen) ou une TEP-FDG pour documenter une progression de lésions n'exprimant pas les récepteurs de la somatostatine.

9 Consignes de radioprotection à la sortie préconisées par le groupe de radioprotection de la Société Française de Médecine Nucléaire

L'exposition à l'entourage du patient reste très faible 24h après administration du traitement, la période effective du ^{177}Lu -DOTATATE étant en moyenne autour de 70h pour un débit de dose à

1 mètre généralement inférieur à 10 $\mu\text{Sv/h}$ [56]. Les modèles de calculs d'exposition (réalisés avec des hypothèses maximalistes) entre le patient et un sujet-contact conduisent à des expositions qui n'excéderont pas 200 μSv pour une administration de 7,4 GBq, soit nettement inférieures au seuil de 1mSv [57].

A ce niveau d'exposition, aucune mesure particulière d'éviction vis-à-vis de l'entourage, y compris les femmes enceintes et les enfants en bas âge, n'est recommandée (car inférieure à l'exposition légale du public de 1 mSv). Parfois, dans de très rares cas, et suivant un calcul prévisionnel, il peut s'avérer nécessaire d'éviter le contact rapproché avec les personnes du foyer familial et d'essayer de conserver une distance d'au moins un mètre avec les proches pendant les 24 heures qui suivent la sortie du patient (après l'hospitalisation de 24h recommandée par l'ASN). Si tel était le cas, les consignes seraient précisées par l'équipe médicale.

Quoiqu'il en soit, afin de respecter le concept d'ALARA, il est conseillé au patient de s'hydrater suffisamment de manière à faciliter l'élimination urinaire du radiopharmaceutique dès l'administration et pendant environ 1 semaine. Les règles élémentaires d'hygiène doivent aussi être respectées avec en l'occurrence un lavage systématique des mains après être allé aux toilettes. A ce niveau d'exposition extrêmement faible, aucune gestion spécifique des déchets de soins ne se justifie à domicile. Par contre, comme préconisé par le RCP de LUTATHERA® et en l'absence de données validées, l'allaitement doit être interrompu.

10 Développements futurs et nouvelles perspectives de la RIV dans le traitement des TNE-GEP

Suite aux résultats impressionnants de l'étude randomisée NETTER-1 dans les TNE du grêle, les développements futurs visent à explorer/établir la place de la RIV dans les autres TNE à travers des études randomisées, à développer des stratégies pour augmenter les taux de réponse, à mieux prédire la probabilité de réponse thérapeutique et à détecter précocement les non-répondeurs afin d'éviter une toxicité inutile.

10.1 RIV des TNE non intestinales

Des études non-randomisées ont déjà montré des résultats encourageants. Des études randomisées seront utiles pour mieux définir la place de la RIV en comparaison avec les autres thérapies. Certains essais sont ouverts aux inclusions en France (comme discuté au chapitre 3.4) et ailleurs dans le monde. Certains concernent les tumeurs pancréatiques seules ou l'ensemble des GEP-NET, mais peu d'essais concernent les carcinoïdes bronchiques. Enfin, certains essais explorent la RIV dans les phéochromocytomes / paragangliomes.

10.2 Amélioration de l'efficacité de la RIV

Plusieurs approches nouvelles visent à augmenter le taux de réponse tumorale, sans augmenter la toxicité aux principaux organes cibles [38] que sont les reins et la moelle osseuse ; citons quelques approches :

10.2.1 RIV par analogues de la somatostatine par voie intra-artérielle hépatique

Dans les TNE-GEP, les métastases hépatiques peuvent être exclusives ou dominer le tableau clinique. Leur progression influence la survie. Augmenter la réponse au niveau hépatique est un

objectif majeur. Les métastases hépatiques sont vascularisées via l'artère hépatique, contrairement au parenchyme normal qui reçoit sa vascularisation principalement par la veine porte. Des études pilotes montrent qu'une perfusion intra-artérielle hépatique des analogues radiomarqués de la somatostatine permet d'augmenter le niveau de captation d'environ 3,7 fois en comparaison avec une administration intraveineuse classique [58]. De même, les traitements administrés par voie intra-artérielle ont donné des taux de réponse élevés [59]. L'injection intra-artérielle d'analogues marqués par un émetteur alpha « ^{213}Bi -DOTATOC » a également été rapportée [60]. Une étude Clinique (PHRCi) d'injection intra-artérielle hépatique de ^{68}Ga -DOTATOC et ^{177}Lu -DOTATATE (LUTARTERIAL) va bientôt démarrer au CHU de Bordeaux (Dr. Ghoufrane Tlili) avec la participation de l'Institut Bergonié et Toulouse Oncopôle.

10.2.2 Les antagonistes de la somatostatine radiomarqués

Des études ont montré qu'il était possible d'obtenir un meilleur ciblage tumoral par des antagonistes que par les analogues agonistes de la somatostatine [61] avec, parmi les mécanismes évoqués, une liaison à un plus grand nombre de sites récepteurs, sans nécessité que le récepteur soit sous forme active. Aussi, l'absence d'internalisation pourrait protéger de la dégradation intracellulaire et conduire à une rétention tumorale prolongée. Une étude pilote, utilisant l'antagoniste ^{177}Lu -DOTA-JR-11, a montré un taux de captation tumorale plus élevé (x 1,7-10,6) que pour le ^{177}Lu -DOTATATE. Les rapports de captation tumeur/rein et tumeur/moelle osseuse étaient également plus élevés (x 1,1-7,2) avec l'antagoniste [62]. Comme évoqué précédemment, la firme IPSEN mène actuellement des essais avec les antagonistes ^{177}Lu -DOTA-JR-11 (^{177}Lu - OPS201) et ^{68}Ga -NODAGA-JR11 (^{68}Ga -OPS202) dans les TNE et autres tumeurs surexprimant les récepteurs de la somatostatine.

10.2.3 Combinaison RIV et chimiothérapie concomitante

La RIV par ^{177}Lu -DOTATATE a été utilisée de manière concomitante à la chimiothérapie par 5-fluorouracil, capecitabine, ou temozolomide avec des résultats encourageants [63–66]. Il est probable que cette approche soit plus adaptée dans le cas des tumeurs avec index ki67 élevé ou forte captation de ^{18}F FDG [67].

La combinaison RIV et chimiothérapie concomitante est actuellement explorée dans des essais de phase II, comme CONTROL NETS (ClinicalTrials.gov Identifiant: NCT02358356) qui évalue Capecitabine/Temozolomide + ^{177}Lu -DOTATATE et LUCAS (ClinicalTrials.gov Identifiant: NCT02736448) qui évalue l'intérêt de l'association Capecitabine/ ^{177}Lu -PRRT dans les GEP-NET FDG+ et SSTR+.

La combinaison RIV et inhibiteur de mTOR (everolimus) a également été explorée chez 16 patients avec un taux de réponse de 44% [64]. Enfin, des approches utilisant les inhibiteurs de HSP90 comme radio-sensibilisants [68] ont montré des résultats encourageants en préclinique (S. Lundsten, D. Spiegelberg, N. Raval, B. Stenerlöw, M. Nestor. Potentiating ^{177}Lu -DOTATATE Therapy By HSP90 Inhibition - First In Vivo Study. EANM 2018 OP-020).

10.2.4 Approche personnalisée de la RIV basée sur la dosimétrie rénale

Le protocole de RIV actuellement utilisé qui découle de l'étude NETTER.1 (cf chapitre 7) est à l'origine d'une variabilité interindividuelle de la dose tumorale absorbée qui pourrait être optimisée par un traitement personnalisé guidé par la dosimétrie. Par exemple, dans le sous-

groupe de 20 patients de l'étude NETTER-1 ayant bénéficié d'une dosimétrie planaire post-thérapeutique, 43% des patients présentaient une dose tumorale absorbée de plus de 150 Gy et 27% des patients présentaient une dose tumorale absorbée de moins de 30 Gy (L. Bodei, M. Cremonesi, M. Ferrari, E. Krenning, M. Lopera Sierra, J. L. Erion, P. Santoro, D. Chicco, M. F. Mariani. Dosimetry of LUTATHERA in patients with advanced midgut neuroendocrine tumors: results of the Phase III NETTER-1 sub-study. EANM 2018 OP-075).

Deux équipes suédoises [69,70] ont proposé de modifier le nombre de cycles de RIV administrés en se basant sur la dosimétrie rénale, le rein étant considéré comme un organe sain à risque. En particulier, l'équipe de Garske-Román et al, dans une étude prospective sur 200 patients publiée en 2018, a répété l'administration de cycles de 7,4 GBq de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE à 6-8 semaines d'intervalle jusqu'à atteindre une dose rénale limite de 23 Gy et a montré une amélioration de la survie globale chez les 124 patients ayant atteint cet objectif en 3 à 9 cycles (médiane de survie globale 54 mois (IC95 44-NA) contre 25 mois (IC95% 18-30) pour les autres patients ; p<0,0001).

L'équipe québécoise de Del Prete et al. a quant à elle proposé de modifier l'activité injectée à chaque cycle en fonction des données dosimétriques afin d'approcher de manière similaire une dose rénale absorbée limite de 23 Gy, à l'issue de 4 cycles de RIV [71].

Une étude prospective de phase II est actuellement en cours (Personalized ¹⁷⁷Lu-Octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: preliminary dosimetry, efficacy and safety results from the P-PRRT trial. M. Del Prete, F. Arsenault, N. Saighi, L. O. Bouchard, A. Beaulieu, F. A. Buteau, J. M. Beauregard. EANM 2018 OP-181) avec des résultats

préliminaires sur 34 patients qui montrent une augmentation de la dose tumorale absorbée chez 85% des patients qui bénéficient de ce protocole personnalisé comparativement aux données dosimétriques du traitement standard dans ce même centre, avec une tolérance rénale et hématologique comparables.

La variabilité des méthodes dosimétriques employées, la validité incertaine des doses rénales absorbées maximales retenues et l'absence pour ces études de groupe contrôle bénéficiant d'un protocole standard de RIV limitent à ce jour l'utilisation en pratique courante de la dosimétrie pour personnaliser le traitement par RIV des TNE. Si des travaux complémentaires sont nécessaires, un travail récent de l'équipe de l'ICM à Montpellier montre la faisabilité de la dosimétrie en routine clinique [72].

10.3 Biomarqueurs prédictifs de réponse à la RIV

Enfin, la recherche de nouveaux biomarqueurs pronostiques de la réponse tumorale est utile pour identifier précocement les patients non-répondeurs à la RIV ou pour effectuer une restadification en cours de traitement. L'équipe de L. Bodei a proposé un test pronostique, le PPQ (pour PRRT Predictive Quotient), qui intègre dans un algorithme la somme de l'expression de 8 gènes spécifiques des TNE (quantifiés par PCR à partir d'un prélèvement sanguin) et le grade histopathologique de la tumeur (Ki67) [73]. Il s'agit d'un indice binaire qui permet de séparer les patients en deux groupes de pronostics différents : « predicted responder » si le PPQ est positif et « predicted non-responder » si le PPQ est négatif. Il a été montré sur trois cohortes (une cohorte de développement et deux cohortes de validation), pour un total de 158 patients, une sensibilité de 97,1%, une spécificité de 88,9%, une VPP de 94,4% et une VPN de 94,1% pour prédire la

réponse selon les critères RECIST 1.1 à la RIV. Cependant, le coût prohibitif de ce test et son accessibilité réduite sont des freins à son utilisation en routine clinique. L'IBI (pour Inflammation Based Index), un autre indice qui intègre de manière simple des dosages sanguins largement disponibles et représentatifs de l'inflammation systémique (CRP et albuminémie), a récemment été proposé comme marqueur pronostique [74]. Il a été montré sur une cohorte prospective de 53 patients traités par RIV une association positive entre le score de l'IBI pré-RIV ainsi que son augmentation en cours de traitement et le risque de progression selon RECIST 1.1 : respectivement HR 5,94 (IC95% 2,21-16,0 ; $p < 0,001$) et HR 14,2 (IC95% 5,25-38,5 ; $p < 0,001$). Ces résultats encourageants sont à confirmer sur de nouvelles cohortes prospectives.

11 Conclusions

La RIV par analogues radiomarqués de la somatostatine est actuellement une thérapie accessible, efficace et bien tolérée, devenue incontournable dans la prise en charge des TNE intestinales avec plus d'une vingtaine de centres actuellement autorisés à réaliser ces traitements en France. Les niveaux de preuve d'efficacité et de tolérance de la RIV dans les autres types de TNE sont en attente, mais laissent présager un développement important de la RIV dans les années à venir. Des molécules vectrices prometteuses sont à l'étude dans d'autres indications oncologiques, notamment dans le cancer prostatique. Ces perspectives intéressantes ne manqueront pas de susciter de nouvelles vocations auprès de jeunes praticiens intéressés par le versant clinique de notre spécialité, vocations absolument indispensables pour relever le défi des prochaines années qui consistera à développer la RIV sur le territoire français y compris dans d'autres applications de la théranostique.

Bibliographie

1. Ansquer C, Taieb D, Montravers F, Tenenbaum F. PET imaging with ⁶⁸ gallium labelled somatostatin analogues in the evaluation of neuroendocrine tumours (NETs). *Médecine Nucléaire* 2015;4738:2
2. Lussey-Lepoutre C, Hindié E, Montravers F, Detour J, Ribeiro MJ, Taïeb D, et al. The current role of ¹⁸ F-FDOPA PET for neuroendocrine tumor imaging. *Médecine Nucléaire* 2016;4974:2.
3. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514–23.
4. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501–13
5. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:968–77
6. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced

neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378:2005–12.

7. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125–35
8. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656–63
9. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224–33
10. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen D-T, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117:268–75
11. Dussol A-S, Joly M-O, Vercherat C, Forestier J, Hervieu V, Scoazec J-Y, et al. Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice. *Cancer* 2015;121:3428–34
12. Walter T, van Brakel B, Vercherat C, Hervieu V, Forestier J, Chayvialle J-A, et al. O6-Methylguanine-DNA methyltransferase status in neuroendocrine tumours: prognostic

relevance and association with response to alkylating agents. *Br J Cancer* 2015;112:523–31

13. TNCD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive n.d. <https://www.snfge.org/tncd/> (accessed December 3, 2018).
14. 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;103:172–85.
15. Berdelou A, Boige V, Arfi-Rouche J, Malka D, Ederhy S, Izzedine H, et al. Not All Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumour Will Benefit from All Approved or Recommended Therapeutic Options: A Real-Life Retrospective Study. *Neuroendocrinology* 2017;105:26–34
16. Hindié E, Zanotti-Fregonara P, Quinto MA, Morgat C, Champion C. Dose Deposits from ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{111}In , and ^{161}Tb in Micrometastases of Various Sizes: Implications for Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med* 2016;57:759–64.
17. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WA p, Kooij PP m, Lugtenburg PJ, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [^{111}In -DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002;32:110–22.

18. Nguyen C, Faraggi M, Giraudet A-L, de Labriolle-Vaylet C, Aparicio T, Rouzet F, et al. Long-term efficacy of radionuclide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors uncontrolled by conventional therapy. *J Nucl Med* 2004;45:1660–8.
19. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, Behe M, Jermann E, Powell P, et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1439–47.
20. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011;29:2416–23
21. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, Grana C, Bartolomei M, Rocca P, et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:207–16.
22. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124–30.
23. Baum RP, Kulkarni HR, Singh A, Kaemmerer D, Mueller D, Prasad V, et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with 90Yttrium and 177Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget* 2018;9:16932–50.

24. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CHJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010;40:78–88.
25. Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, Kooij PPM, Krenning EP. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:9–15.
26. de Keizer B, van Aken MO, Feelders RA, de Herder WW, Kam BLR, van Essen M, et al. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:749–55.
27. Cives M, Strosberg J. Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep* 2017;19:9.
28. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJM, Kooij PPM, de Herder WW, et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:417–22.
29. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23:4617–24.

30. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30:179–91.
31. Bodei L, Kwekkeboom DJ, Kidd M, Modlin IM, Krenning EP. Radiolabeled Somatostatin Analogue Therapy Of Gastroenteropancreatic Cancer. *Semin Nucl Med* 2016;46:225–38.
32. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:2125–35.
33. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BLR, Teunissen JJM, Kooij PP, de Herder WW, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:453–63.
34. Brieau B, Hentic O, Lebtahi R, Palazzo M, Ben Reguiga M, Rebours V, et al. High risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after 177Lu-octreotate PRRT in NET patients heavily pretreated with alkylating chemotherapy. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:L17-23.
35. Kesavan M, Turner JH. Myelotoxicity of Peptide Receptor Radionuclide Therapy of Neuroendocrine Tumors: A Decade of Experience. *Cancer Biother Radiopharm* 2016;31:189–98.

36. Sabet A, Haslerud T, Pape U-F, Sabet A, Ahmadzadehfar H, Grünwald F, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:205–10.
37. Cybulla M, Weiner SM, Otte A. End-stage renal disease after treatment with ⁹⁰Y-DOTATOC. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1552–4.
38. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:5–19.
39. Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA, Kam BLR, Teunissen JJM, Kooij PP, et al. Nephrotoxicity after PRRT with (¹⁷⁷)Lu-DOTA-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1802–11.
40. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (⁹⁰)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med* 2005;46 Suppl 1:99S-106S.
41. Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC. Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas* 2012;41:461–6.

42. Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Clin Oncol* 2004;22:2724–9.
43. Marinova M, Mücke M, Mahlberg L, Essler M, Cuhls H, Radbruch L, et al. Improving quality of life in patients with pancreatic neuroendocrine tumor following peptide receptor radionuclide therapy assessed by EORTC QLQ-C30. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:38–46.
44. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With 177Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2578–84.
45. Plante A, Baudin E, Do Cao C, Hentic O, Dubreuil O, Terrebonne E, et al. Patient-reported tolerance in treatments approved in neuroendocrine tumors: A national survey from the French Group of Endocrine Tumors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:153–9.
46. Kraeber-Bodere F, Garin E, Vuillez J-P. Radiopharmaceutiques à visée thérapeutique : indications, précautions d'emploi et principaux résultats. /data/traites/r6/35-60169/ 2013.
47. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology* 2017;105:295–309.

48. Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, Holland-Letz T, Dimitrakopoulou-Strauss A, Afshar-Oromieh A, et al. SUV of [68Ga]DOTATOC-PET/CT Predicts Response Probability of PRRT in Neuroendocrine Tumors. *Mol Imaging Biol* 2015;17:313–8.
49. Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul J-L, 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.
50. Severi S, Nanni O, Bodei L, Sansovini M, Ianniello A, Nicoletti S, et al. Role of 18FDG PET/CT in patients treated with 177Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:881–8.
51. Sansovini M, Severi S, Ianniello A, Nicolini S, Fantini L, Mezzenga E, et al. Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with 177Lu-D OTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:490–9.
52. Chan DL, Pavlakis N, Schembri GP, Bernard EJ, Hsiao E, Hayes A, et al. Dual Somatostatin Receptor/FDG PET/CT Imaging in Metastatic Neuroendocrine Tumours: Proposal for a Novel Grading Scheme with Prognostic Significance. *Theranostics* 2017;7:1149–58.
53. Yordanova A, Wicharz MM, Mayer K, Brossart P, Gonzalez-Carmona MA, Strassburg CP, et al. The Role of Adding Somatostatin Analogues to Peptide Receptor Radionuclide Therapy as a Combination and Maintenance Therapy. *Clin Cancer Res* 2018;24:4672–9.

54. Abuqbeidah M, Demir M, Uslu-Beşli L, Yeyin N, Sönmezoğlu K. Blood clearance and occupational exposure for ^{177}Lu -DOTATATE compared to ^{177}Lu -PSMA radionuclide therapy. *Radiat Environ Biophys* 2018;57:55–61.
55. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, de Herder WW, Feelders RA, et al. Pitfalls in the response evaluation after peptide receptor radionuclide therapy with [^{177}Lu -DOTA $_0$,Tyr $_3$]octreotate. *Endocr Relat Cancer* 2017;24:243–51.
56. Fitschen J, Knoop BO, Behrendt R, Knapp WH, Geworski L. [External radiation exposure and effective half-life in Lu-177-Dota-Tate therapy]. *Z Med Phys* 2011;21:266–73.
57. Carlier T, Lisbona A, Kraeber-Bodere F, Ansquer C, Couturier O. Recommandations pratiques concernant la sortie des patients après traitement du cancer différencié de la thyroïde à l' ^{131}I . *Radioprotection* 2004;39:481–92.
58. Kratochwil C, Giesel FL, López-Benítez R, Schimpfky N, Kunze K, Eisenhut M, et al. Intraindividual comparison of selective arterial versus venous ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010;16:2899–905.
59. Kratochwil C, López-Benítez R, Mier W, Haufe S, Isermann B, Kauczor H-U, et al. Hepatic arterial infusion enhances DOTATOC radiopeptide therapy in patients with neuroendocrine liver metastases. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:595–602.

60. Nayak TK, Norenberg JP, Anderson TL, Prossnitz ER, Stabin MG, Atcher RW. Somatostatin-receptor-targeted alpha-emitting ²¹³Bi is therapeutically more effective than beta(-)-emitting ¹⁷⁷Lu in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Nucl Med Biol* 2007;34:185–93.
61. Ginj M, Zhang H, Waser B, Cescato R, Wild D, Wang X, et al. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:16436–41.
62. Wild D, Fani M, Fischer R, Del Pozzo L, Kaul F, Krebs S, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *J Nucl Med* 2014;55:1248–52.
63. Claringbold PG, Price RA, Turner JH. Phase I-II study of radiopeptide ¹⁷⁷Lu-octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2012;27:561–9.
64. Claringbold PG, Turner JH. NeuroEndocrine Tumor Therapy with Lutetium-177-octreotate and Everolimus (NETTLE): A Phase I Study. *Cancer Biother Radiopharm* 2015;30:261–9.
65. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, Callahan J, Meirovitz A, Maimon O, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3278–87.

66. Thakral P, Sen I, Pant V, Gupta SK, Dureja S, Kumari J, et al. Dosimetric analysis of patients with gastro entero pancreatic neuroendocrine tumors (NETs) treated with PRCRT (peptide receptor chemo radionuclide therapy) using Lu-177 DOTATATE and capecitabine/temozolomide (CAP/TEM). *Br J Radiol* 2018;91:20170172.
67. Hindié E. The NETPET Score: Combining FDG and Somatostatin Receptor Imaging for Optimal Management of Patients with Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *Theranostics* 2017;7:1159–63.
68. Butler LM, Ferraldeschi R, Armstrong HK, Centenera MM, Workman P. Maximizing the Therapeutic Potential of HSP90 Inhibitors. *Mol Cancer Res* 2015;13:1445–51.
69. Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, Lundin L, Hellman P, Welin S, et al. Prospective observational study of ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:970–88.
70. Sundlöv A, Sjögren-Gleisner K, Svensson J, Ljungberg M, Olsson T, Bernhardt P, et al. Individualised ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1480–9.

71. Del Prete M, Buteau F-A, Beauregard J-M. Personalized ¹⁷⁷Lu-octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: a simulation study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1490–500.
72. Santoro L, Mora-Ramirez E, Trauchessec D, Chouaf S, Eustache P, Pouget J-P, et al. Implementation of patient dosimetry in the clinical practice after targeted radiotherapy using [¹⁷⁷Lu-[DOTA0, Tyr3]-octreotate. *EJNMMI Res* 2018;8:103.
73. Bodei L, Kidd MS, Singh A, van der Zwan WA, Severi S, Drozdov IA, et al. PRRT genomic signature in blood for prediction of ¹⁷⁷Lu-octreotate efficacy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1155–69.
74. Black JRM, Atkinson SR, Singh A, Evans J, Sharma R. The inflammation-based index can predict response and improve patient selection in NETs treated with PRRT: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE DES TNE DIGESTIVES

Prise en charge du syndrome sécrétoire : PRIORITAIRE

Tumeur non progressive,
Non symptomatique
Foie envahi <25-50%
Métastases osseuses = 0
Ki 67 <10%



Surveillance simple
Imagerie précoce à 3 mois
ou Analogues de la somatostatine

Tumeur progressive, et/ou
Symptomatique et/ou
Foie envahi >25-50% et/ou
Métastases osseuses
et/ou Ki 67 >10%

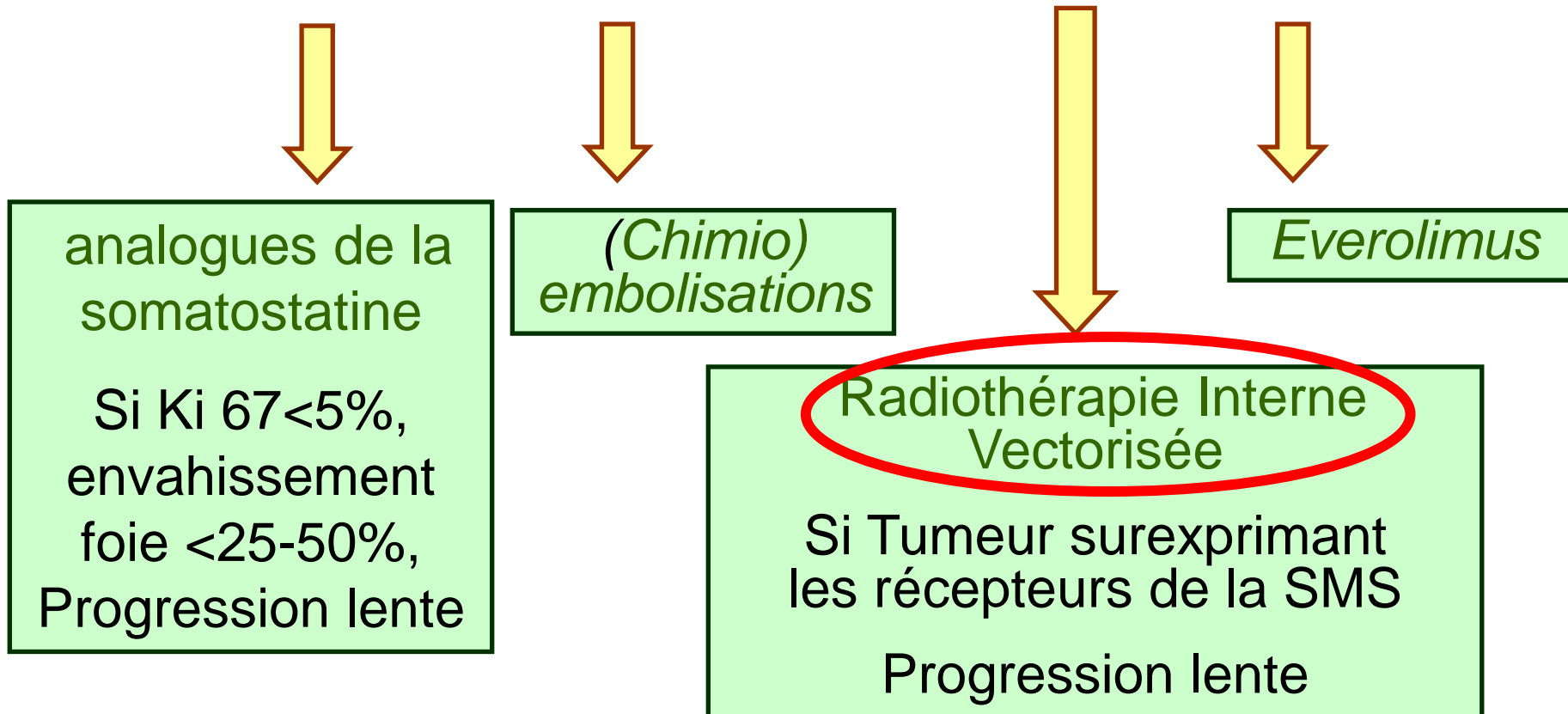


Induction d'un traitement anti-tumoral

TNE INTESTINALES

Première ligne thérapeutique :

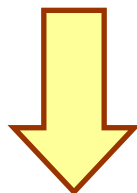
Inclusions dans les essais !!!



TNE PANCREATIQUES PROGRESSIVES

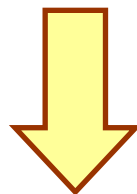
Inclusions dans
les essais !!!

Première ligne thérapeutique :



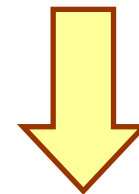
Standard :
chimiothérapie

Alkylants ou non
MGMT ???



*Si lentement
progressives,
Ki 67 < 5%,
foie < 25-50%*

*Analogues de la
Somatostatine*



*Si l'objectif n'est
pas la RO*

*Thérapies
ciblées
(Everolimus,
Sunitinib)*

TNE PANCREATIQUES PROGRESSIVES

Deuxième ligne thérapeutique

Inclusions dans
les essais !!!

Thérapies ciblées

Chimiothérapies

Analogues de la somatostatine : faible pente évolutive

Chimio-embolisation en centre spécialisé

Radiothérapie Interne Vectorisée

Chirurgie

Rediscussion multidisciplinaire à chaque étape

*Centres ayant traité
au moins un patient
dans les 6 derniers mois de 2018*

- Institut Universitaire du Canc...
- Institut Gustave Roussy - Vill...
- Hôpital Beaujon - APHP, Clichy
- Hospices Civils de Lyon.
- Centre Jean Perrin - Clermont...
- Hôpital de la Timone - Marsei...
- CHU de Bordeaux - Pessac
- Hôtel-Dieu - Nantes
- CHU de Grenoble
- ICM Montpellier
- Institut Paoli-Calmettes
- ICO Paul Papin - Angers
- Centre F. Baclesse - Caen
- CHU de Lille - Roger Salengro
- Hôpital Cochin
- CHU de Brest
- Centre G-F Leclerc - Dijon
- CHU Nancy
- Institut Bergonié
- CHU de Poitiers
- Chu Amiens



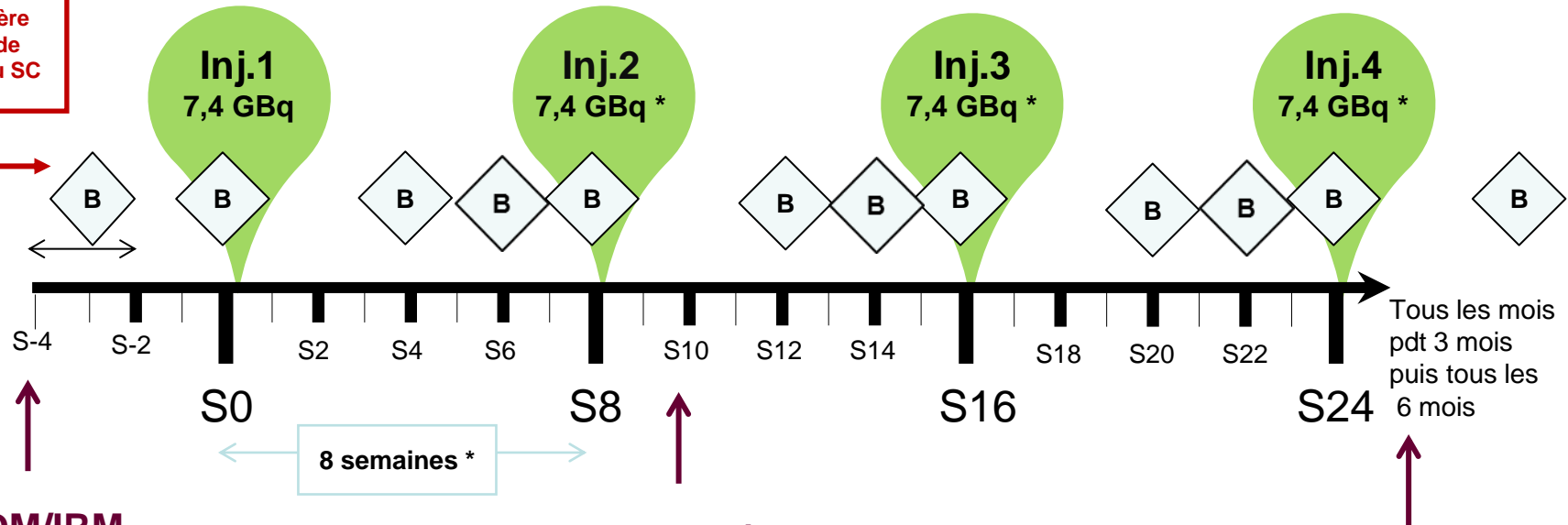
Carte transmise avec l'autorisation du laboratoire AAA

RCP RENATEN

Vérification des critères de sélection

Information patient

Date dernière injection de SMSa LP ou SC



TDM/IRM
Baseline



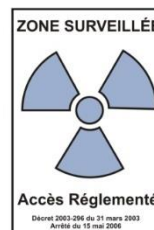
±TDM/IRM
S0 + 3 mois

TDM/IRM
Variable selon les centres
Propositions: S0 + 6 mois puis tous les 3-6 mois

Octréoscan ou TEP-DOTATOC
Variable selon les centres
En général: S0+ 12 mois

- En cas de toxicité, le délai entre les injections peut être augmenté de 8 semaines supplémentaires et les activités administrées réduites d'un facteur 2 selon les recommandations du RCP de LUTATHERA®.
- Le nombre de cures peut être réduit si la toxicité persiste malgré les adaptations thérapeutiques.

Clinique
Vérification: Bilan biologique
Arrêt SMSa?
ECG



Service de Médecine Nucléaire ou chambre radioprotégée

Hospitalisation
chambre
radioprotégée

Accueil

H 30min Solution Lys 25g Arg 25g
dans 1L NaCL 0,9% sur 4h

H24h
Scintigraphie
Sortie



H 1h LUTATHERA 7,4GBq
sur 30min

ECG



H0 Prémédication
anti émétique:
Ondansétron 8mg IV



± Injection
Analogue SMS LP
Possible dès la sortie