

Médecine nucléaire: Nouvelle approche thérapeutique dans le traitement des tumeurs neuroendocrines

Antagonistes des récepteurs de la somatostatine marqués par radioactivité

Felix Kaul, Damian Wild

Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsspital Basel

Introduction

Avec une incidence de 0,5 à 5/100 000, les tumeurs neuroendocriniennes (TNE) représentent un groupe de tumeurs rares qui peuvent survenir dans presque chaque organe mais se manifestent le plus souvent au sein du tractus gastro-intestinal (TNE gastroentéropancréatiques) et des poumons (carcinoïde). Les TNE peuvent se présenter de manière très différente sur le plan clinique. Elles sont en partie actives au niveau hormonal et, sur les plans clinique et histologique, se divisent en sous-groupes allant de tumeurs peu proliférantes à hautement proliférantes.

Au cours des 20 dernières années, les progrès de la recherche ont permis de développer de nombreux nouveaux procédés thérapeutiques, à côté des traitements oncologiques classiques existants (chirurgie tumorale et chimiothérapie). En fonction de l'histologie sous-jacente, de la présence de récepteurs de la somatostatine au niveau des cellules tumorales et de la vitesse de croissance – le classement s'effectue en se basant sur l'index de prolifération et sur le taux de mitose –, de nombreux procédés thérapeutiques sont aujourd'hui disponibles, et sont mis en œuvre en fonction des marqueurs biologiques individuels du patient [1].

Une de ces options thérapeutiques est la thérapie radionucléide par récepteur de peptide (PRRT) avec agonistes des récepteurs de la somatostatine marqués par radioactivité comme le ^{90}Y -/ ^{177}Lu -DOTATOC [2] ou le ^{177}Lu -DOTATATE [3], qui a pris de l'importance ces dernières années et représente désormais une valeur sûre dans le traitement des TNE positives aux récepteurs de la somatostatine [4]. La PRRT repose sur le principe «clé-serrure»: l'agoniste des récepteurs de la somatostatine marqué par radioactivité, qu'on appelle radiopeptide et qu'il faut voir ici comme «la clé», se lie aux récepteurs de la somatostatine «la serrure», présents sur la surface cellulaire de (presque) toutes les cellules tumorales endocrines en très grande densité. Après la liaison du radiopeptide au récepteur, ce complexe clé-serrure est incorporée dans la cellule tumorale. Grâce à la particule bêta associée au radiopeptide, une importante dose énergétique/irradiante est déposée dans le voisinage immédiat, avec pour effet la destruction de la cellule tumorale. Le grand avantage de la PRRT, c'est qu'il s'agit d'une radiothérapie systémique interne. Cela signifie que les cellules tumorales endocrines peuvent être atteintes de manière ciblée – indépendamment de la localisation, de la taille et du nombre de cellules – grâce à une administration intraveineuse du radiopeptide, et irradiées de manière sélective en raison de la courte portée

des radionucléides utilisés en clinique (yttrium 90 et lutetium 177). De plus, la concentration et la distribution de la substance radioactive dans le corps ainsi que dans les processus tumoraux peuvent être mises en évidence à l'aide d'une scintigraphie post-thérapeutique, et représentées par imagerie (fig. 1 ). L'utilisation de la même substance (par ex. DOTATOC), mais associée à un radionucléide diagnostique (par ex. le gallium 68), permet d'évaluer aussi bien l'aptitude du patient au traitement que le succès thérapeutique après traitement.

Antagonistes des récepteurs de la somatostatine marqués par radioactivité

Le succès thérapeutique de la PRRT dépend essentiellement de la radioactivité délivrée dans la tumeur, et par conséquent de la dose cumulative globale d'irradiation de la tumeur. Celle-ci est déterminée par le type de particule bêta utilisé (propriétés radiochimiques différentes entre l'yttrium 90 et le lutetium 177), l'activité mise en place et le nombre de cycles thérapeutiques. Les effets indésirables sur la moelle osseuse hématopoïétique et sur les reins en raison des rayonnements ionisants émis par les particules bêta constituent des facteurs limitants pour la PRRT.

Le recours aux antagonistes des récepteurs de la somatostatine constitue désormais une nouvelle approche thérapeutique. Comme pour le recours aux agonistes des récepteurs de la somatostatine, déjà détaillé (par ex. DOTATOC et DOTATATE), ceux-ci se lient également aux récepteurs de la somatostatine, mais ne sont pas incorporés dans les cellules tumorales (internalisés). Étant donné que les récepteurs disposent de plus de points de liaison pour les antagonistes, la concentration de la tumeur en radioactivité peut être augmentée. Dans une première étude-pilote comparative menée chez quatre patients, l'agoniste des récepteurs de la somatostatine établi dans la pratique clinique (^{177}Lu -DOTATATE) a été comparé à un antagoniste des récepteurs de la somatostatine récemment développé (^{177}Lu -DOTA-JR11) [5]. Après une injection test des deux radiopeptides avec une activité non thérapeutique, les quatre patients présentaient une dose tumorale 1,7 à 10,6 fois supérieure avec l'antagoniste (fig. 1), due à un ancrage plus long sur la cellule tumorale et un enrichissement plus important dans la tumeur. Le rapport de distribution tumeur-reins et tumeur-moelle osseuse plus avantageux représente un atout supplémentaire du nouvel antagoniste. Il en résulte une toxicité moindre associée à une activité thérapeutique semblable, voire une



Felix Kaul

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt financier en rapport avec cet article.

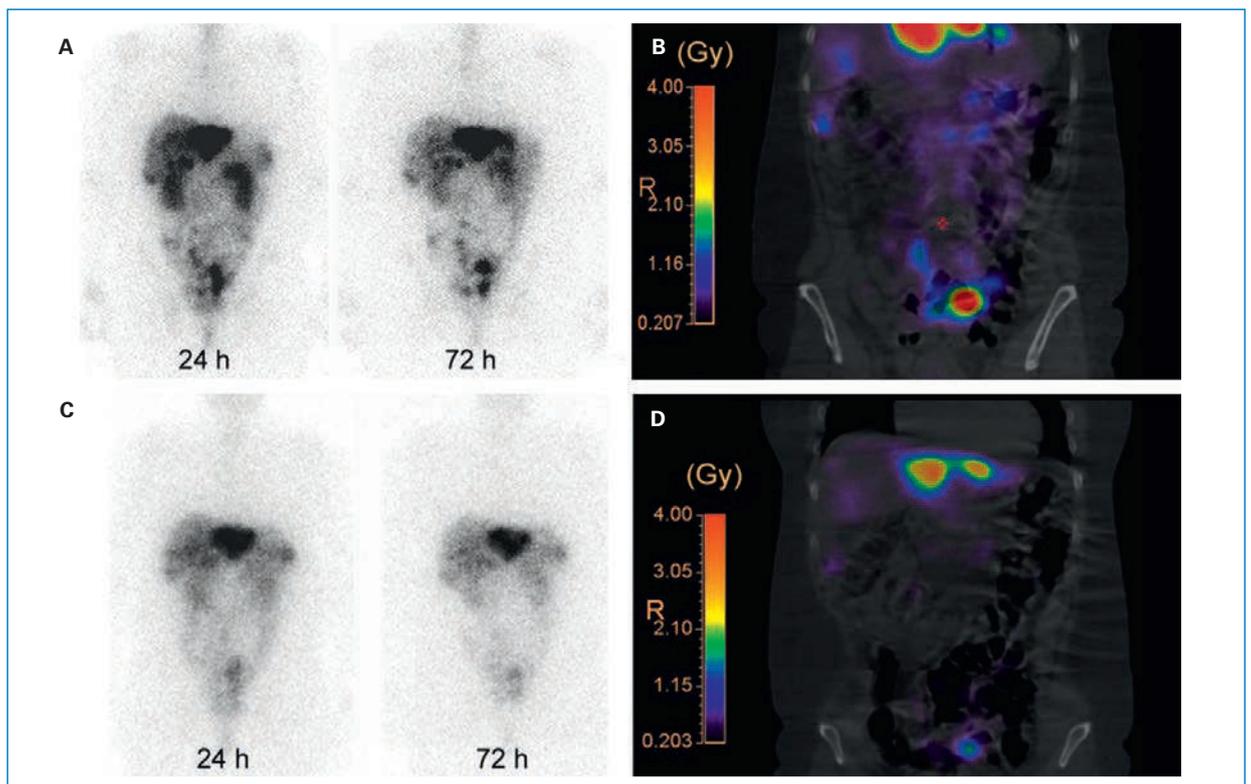


Figure 1

Scintigraphies post-thérapeutiques planaires d'une partie du corps (A) et courbes isodoses (B, le code couleur correspond à la dose tumorale en Gy) après injection de 850 MBq de ^{177}Lu -DOTA-JR11 (antagoniste des récepteurs de la somatostatine) ainsi que scintigraphies post-thérapeutiques planaires d'une partie du corps (C) et courbes isodoses (D) après injection de 990 MBq de ^{177}Lu -DOTATATE (agoniste des récepteurs de la somatostatine). D'après Wild *et al.*, les scintigraphies planaires (A et C) montrent les résultats 24 et 72 heures après l'injection des radiotraceurs respectifs chez le patient 3.

L'évaluation des doses tumorales a révélé une dose 2,2 (métastases hépatiques) à 10,6 (métastases aux ganglions lymphatiques) fois plus élevée avec l'antagoniste, comparativement à l'agoniste.

La version originale de cette figure a été publiée dans le *Journal of Nuclear Medicine*: 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 Jun 24;55(8):1248-1252. Reproduction avec l'aimable autorisation de la *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.*

hausse potentielle de l'activité associée à une toxicité comparable. Dans les premiers traitements qui ont ensuite été menés avec le ^{177}Lu -DOTA-JR11 (deux à trois cycles thérapeutiques avec des activités cumulatives situées entre 5,9 et 15,2 GBq), aucune toxicité différent du traitement par agonistes n'a été constatée. Même avec ces activités thérapeutiques cumulatives de bas niveau, les doses tumorales étaient de 23 à 487 Gy [5], ce qui s'est également traduit par un effet thérapeutique lors de l'examen d'imagerie post-thérapeutique. Une réponse partielle a été constatée chez deux des quatre patients, avec une réduction du volume tumoral de plus de 50% [5].

En résumé, l'antagoniste des récepteurs de la somatostatine ^{177}Lu -DOTA-JR11 a présenté dans l'étude pilote les propriétés suivantes:

- 1) une augmentation de la dose d'irradiation dans les cellules tumorales;
- 2) une distribution plus bénéfique associée à un meilleur rapport tumeur-reins et tumeur-moelle osseuse;
- 3) une utilisation sûre dans le cadre du traitement, sans toxicité inattendue, nouvelle ou aggravée.

En raison de ces propriétés positives, le nouvel antagoniste de la somatostatine DOTA-JR11 possède le poten-

tiel pour prendre la relève du traitement actuel avec les agonistes des récepteurs de la somatostatine marqués par radioactivité. Des études en vue de l'évaluation thérapeutique des DOTA-JR11 marqués par radioactivité sont prévues.

Correspondance:

Damian Wild, Ph.D., M.D.
 Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4
 CH-4031 Basel
[damian.wild\[at\]usb.ch](mailto:damian.wild[at]usb.ch)

Références

- 1 http://www.enets.org/guidelines_tnm_classifications.html.
- 2 Villard L, Romer A, Marincek N, *et al.* Cohort study of somatostatin-based radiolabeled peptide therapy with [(90)Y-DOTA]-TOC versus [(90)Y-DOTA]-TOC plus [(177)Lu-DOTA]-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol*; 2012; 30:1100-6.
- 3 Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, *et al.* Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival; *J Clin Oncol.* 2008; 26:2124-304.
- 4 Pavel M, Baudin E, Couvelard A, *et al.* ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary; *Neuroendocrinology* 2012; 95:157-76.
- 5 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 Jun 24;55(8):1248-52.