

# APPLICATION DE LA RADIOTHÉRAPIE INTERNE VECTORISÉE DANS LE MÉNINGIOME

## A. État de l'art : radiopeptidothérapie dans le méningiome.

### 1. Efficacité tumorale

En 2014, Kaley *et al.* ont émis des valeurs d'intérêts probables (*benchmarks*) pour évaluer l'efficacité des nouvelles thérapeutiques dans le cadre des méningiomes réfractaires à la chirurgie et à la radiothérapie. Ils recommandent d'utiliser les valeurs suivantes : la survie sans progression (SSP) à 6 mois doit être >50% dans les grades I et >35% dans les grades II et III afin que la thérapeutique soit intéressante. Ces recommandations ont été émises pour évaluer les thérapeutiques médicamenteuses, cependant il apparaît intéressant de l'extrapoler dans l'évaluation de la radiopeptidothérapie concernant la même population (méningiomes réfractaires) (32).

En septembre 2019, Laudicella *et al.* ont publié les résultats des principales études concernant la radiopeptidothérapie dans le méningiome. La revue de la littérature concerne essentiellement les peptides radiomarqués à l'<sup>90</sup>Yttrium et au <sup>177</sup>Lutétium et très peu à l'<sup>111</sup>Indium. Nous avons vu supra que la pénétration tissulaire du <sup>177</sup>Lu et de l'<sup>90</sup>Y était différente. Malheureusement, dans les études où ces deux MRP ont été utilisés, seuls les résultats globaux sont disponibles. Ainsi, nous ne pouvons pas définir la réponse thérapeutique imputable à chaque MRP dans l'étude de Seystahl *et al.* et Marincek *et al.* (102,103). En 2009, Bartolomei *et al.* ont publié la plus grande cohorte de méningiomes traités par <sup>90</sup>Y-DOTATOC, composée de 29 patients. Trois mois après la fin de traitement 66% des patients étaient stable et 34 % montraient une progression (99). Cependant, il faut noter que la réponse thérapeutique a été évaluée via les critères SWOG qui sont des critères plus « optimistes » que les critères RECIST effectués dans d'autres études. En effet, la maladie stable est définie par la somme des plus grands diamètres des lésions cibles ne variant pas de plus ou moins 50%. La survie sans progression (SSP) médiane des méningiomes OMS grade I était de 69 mois contre 31 mois pour les méningiomes OMS II et III. La plus grande cohorte de méningiomes traités par <sup>177</sup>Lu-DOTATATE a été publiée par Seystahl *et al.* en 2016 avec 16 patients traités. La SSP à 6 mois était de 42% contre 49% dans la cohorte de Bartolomei *et al.* (99,102). Au total, selon la revue de la littérature, environ 28 patients ont été traités par <sup>177</sup>Lu-DOTATATE seul, et un nombre inconnu de patients ont reçu du <sup>177</sup>Lu-DOTATOC seul dans l'étude de Marincek *et al.* (103). Avec l'incertitude de l'étude de Marincek *et al.* sur le nombre de patients exact ayant reçu chacun des MRP, on dénombre environ 95

patients traités par  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC seul. Globalement, dans toutes les études, le nombre de patients traités est relativement faible, le suivi est court. Cependant, la tendance des résultats est plutôt positive. Les données de la cohorte de Kreissl *et al.* ont été complétées par une nouvelle publication faisant état du suivi à long terme (9 ans) après le traitement par 1 cycle de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE et radiothérapie externe (104,105). Le Tableau 15 résume les résultats des principales publications concernant la radiopeptidothérapie dans le méningiome complété par quelques précisions par rapport au tableau de Laudicella *et al.* (106). Le Tableau 16 présente la survie sans progression selon le grade WHO des tumeurs traitées par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE ou  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC dans les six plus grandes cohortes publiées, complété par les données d'une cohorte traitée par radiothérapie et 1 cycles de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. Il existe néanmoins des données manquantes dans certaines cohortes. La survie sans progression à 6 mois des méningiomes de grade I varie entre 78% et 100% et chute à quasiment 0% dans les grade III. Concernant les grades II, la SSP à 6 mois des patients ayant un méningiome de grade II est non connue dans la cohorte de Bartolomei *et al.* (seule la SSP de l'ensemble des grades II et III est connu) rendant l'analyse totale imprécise. Il est nécessaire de compléter les données de la littérature par des résultats de patients traités par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. En effet, de nos jours, l' $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC n'est quasiment plus utilisé et comme déjà évoqué ci-dessus, comparer des résultats de patients traités avec des MRP différents semble imprécis. En plus du grade tumoral et des thérapeutiques déjà effectuées, il serait pertinent de rajouter le volume tumoral traité (déjà précisé dans certaines études) et l'index de prolifération (Ki67) dans les futures études pour affiner les critères prédictifs de meilleure réponse thérapeutique.

Tableau 15 : Résultats des principales publications concernant la radiopeptidothérapie dans le méningiome

Auteur (réf)	Patients (cohorte totale)	Années	Thérapeutique	Cycles	Activité totale (GBq)	Réponse (pts)	PFS après traitement (mois)	Traitement antérieur	Suivi (mois)
Bartolomei et al. (99)	29 (29)	2009	<sup>90</sup> Y-DOTATOC	2–6	5–15	SD (19) PD (10)	61 (OMS1) 13 (OMS 2-3) (médiane)	Chirurgie x 26 ; RTE x 18 ; CT x 1 ; CT +RTE x1	40 (médiane) 4-77 (intervalle)
Gester-Gillierson et al. (96)	15 (15)	2015	<sup>90</sup> Y-DOTATOC	2–4	13 (médiane) 1.35–14.8 (intervalle)	SD (13) PD (2)	24 (médiane) 0-137 (intervalle)	Chirurgie x 6 ; Chirurgie + RTE X 3 ; Chirurgie + RTE + CT x 1 ; NC ou naïf connu x 5	49.7 (moyenne) 12-137 (intervalle)
Marincek et al. (103)	34 (34)	2015	<sup>90</sup> Y-DOTATOC (66 cycles) ; <sup>177</sup> Lu-DOTATOC (8 cycles)	1–4	1.5–18.3 (intervalle pour Y) 7.4–22.2 (intervalle pour Lu)	SD (23) PD (11)	NC	Chirurgie x 25 ; CT x 11 ; RTE x 1	21.8 (médiane) 1-137.4 (intervalle)
Seystahl et al. (102)	20 (20)	2016	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE (16pts) ; <sup>90</sup> Y-DOTATOC (3pts) ; combiné (1pt)	1–4	20.2 (médiane) 13.7–27.6 (intervalle)	SD (10) PD (10)	5.4 (médiane)	Chirurgie x 7 ; RTE x 18 ; EA x 8 ; CT x 6	20 (médiane)
Parghane et al. (107)	5 (500)	2019	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	2–6	19.86 (moyenne) 13.28–29.97 (intervalle)	SD (5) ** ; PR (3)* ; PD ( 2)*	26.25 (moyenne) 16.65–35.84 (intervalle)	CT x 2 ; AS x 2 ; chirurgie x 1	19.4 (moyenne) 8-36 (intervalle)
Bodei et al. (108)	1 (51)	2011	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	6	22.3	SD (1)	36 (médiane)	NC	29 (médiane) 4-66 (intervalle)
Minutoli et al. (109)	8 (8)	2014	<sup>111</sup> In-pentetreotide (6) ; <sup>111</sup> In-pentetreotide + <sup>177</sup> Lu-DOTATATE (1pts) ; <sup>111</sup> In-pentetreotide + <sup>90</sup> Y-DOTATOC (1pts) ;	2–4	4.8–29 (intervalle)	SD (5) PD (1) PR (2)	NC	Chirurgie x 4 ; Chirurgie + RT x 1 ; Chirurgie + PRRT x 1 ; NC ou naïf x 2	4-50 (intervalle)
Van Essen et al. (110)	5 (22)	2006	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	2–4	14.8–29.6 (range)	SD (2) PD (3)	NC	Chirurgie + RTE x 3 ; RTE + CT x 2	3
Sabet et al. (111)	1 (22)	2011	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	3	18.7	SD (1)	NC	NC	3
Kreissl et al. (105) et Hartrampf et al. (104)	10 (10)	2012	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE (4 pts) + RTE ; <sup>177</sup> Lu-DOTATOC (6 pts) + RTE	1	7.4 ± 0.3	SD (8) PR (1) PD (1) SD (7) PD (3) (9 ans)	91.1 (médiane) (13.8 - 111.4) (cohorte totale)	Chirurgie x 9 ; Chirurgie + RTE x 9	105 (moyenne) 38.2-111.4 (intervalle) (maladie stable)

Légende : SD : maladie stable ; PD : maladie en progression ; PR : réponse partielle ; RTE : radiothérapie externe ; CT : chimiothérapie ; AS : analogue de la somatostatine ; NC : non connu ; EA : embolisation artérielle ; \* : Évaluation métabolique ; \*\* : Évaluation morphologique ; PFS : survie sans progression ; PTS : patients.

Tableau 16 : Survie sans progression à 6 mois des patients traités par <sup>177</sup>Lu-DOTATATE ou <sup>90</sup>Y-DOTATOC selon le grade WHO dans les 7 plus grandes cohortes.

	<i>Parghane et al., 2019</i>	<i>Seystahl et al., 2016</i>	<i>Gester-Gilliéron et al., 2016</i>	<i>Marincek et al., 2015</i>	<i>Bartolomei et al., 2009</i>	<i>Van Essen et al., 2006</i>	<i>Kreissl et al., 2012 + Hartrampf et al. 2020</i>	<i>Analyse totale avec les données disponibles issues des publications</i>
<i>MRP</i>	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE or <sup>90</sup> Y-DOTATATE	<sup>90</sup> YDOTATOC	<sup>90</sup> YDOTATOC or <sup>177</sup> Lu DOTATOC	<sup>90</sup> Y DOTATOC	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	RT+ 1 cycle <sup>177</sup> Lu-DOTA(TATE)/(TOC)	
<i>Nbre patients</i>	<b>5</b>	<b>20</b> (16 pts <sup>177</sup> Lu-DOTATATE + 3 pts <sup>90</sup> Y-DOTATATE + 1 combiné)	<b>15</b>	<b>34</b> (66 cycles <sup>90</sup> YDOTATOC et 8 cycles <sup>177</sup> Lu DOTATOC)	<b>29</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>118</b>
<i>WHO Grade I pts (%)</i>	NC	5 (25%)	9 (60%)	5 (15%)	14 (48%)	NC	6 (60%)	
<i>BRR (pts)</i>	NC	SD 100%	SD 100%	NC	SD 85.7%	NC	SD 83% (5) CR 17%	SD 91.2% (31/34) ; CR 3 % (1/34)
<i>GI PFS6</i>	NC	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>NC</b>	<b>78.6%</b>	NC	100%	<b>91.2% (31/34)</b>
<i>GI PFS médiane (mois)</i>	NC	32.2	NC	NC	61	NC	108.2	
<i>WHO Grade II pts (%)</i>	NC	7 (35%)	2 (13%)	6 (18%)	9 (31%)	NC	2 (20%)	
<i>BRR (pts)</i>	NC	SD 57% (4)	SD 50% (1) PD 50% (1)	NC	NC	NC	SD 100%	SD 63.6% (7/11)
<i>GII PFS6 %</i>	NC	<b>57%</b>	<b>50%</b>	<b>NC</b>	<b>14.3 % (GII + III)</b>	NC	100%	<b>35.2%</b> (inclus GIII de la cohorte de Bartolomei et al.)
<i>GII PFS médiane (mois)</i>	NC	7.6	NC	NC	13 (GII+III)	NC	20	
<i>WHO Grade III pts (%)</i>	NC	8 (40%)	1 (6%)	3 (9%)	6 (21%)	3 (60%)	0	
<i>BRR (Pts)</i>	NC	SD 12% (1) PD 88% (7)	PD 100%	NC	NC	PD 100%		SD 8.3% (1/12)
<i>GIII PFS6</i>	NC	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>NC</b>	<b>14.3 % (GII + III)</b>	<b>0%</b>		<b>7.9%</b> (inclus GII de la cohorte de Bartolomei et al)
<i>GIII PFS médiane (mois)</i>	NC	2.1	NC	NC	13 (GII+III)	NC		
<i>WHO grade NC pts (%)</i>	5 (100%)	0	3 (20%)	20 (59%)	0	2 (40%)	2	
<i>BRR</i>	SD 100%		SD 100%	NC		SD 100%	SD 50% PR 50%	SD 91.6% (11/12) PR 8.3% (1/12)
<i>G NC PFS6 (%)</i>	<b>100%</b>		<b>100%</b>	<b>NC</b>		<b>NC</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
<i>G NC PFS médiane (mois)</i>	NC		NC	NC		NC	75.6	
<i>Globale PFS moyenne (mois)</i>	26.25 (16.65–35.84 intervalles)	5.4	24 (0-137 intervalle)	NC	NC	NC	78.2	27.6
<i>Globale BRR</i>	<b>SD 100%</b>	<b>SD 50%</b>	<b>SD 87 %</b>	<b>SD 65.6%</b>	<b>SD 66%</b>	<b>SD 40%</b>	<b>80% SD ; 10% PR ; 10% CR</b>	<b>SD 67.3% PR 0.8% CR 0.8% PD 30.9%</b>
<i>Critère de réponse thérapeutique</i>	RECIST 1.1	Macdonald	RECIST 1.1	NC	SWOG	NC	NC	

Légende : PFS6 : survie sans progression à 6 mois ; BBR : meilleure réponse radiologique ; NC : non connu ; PD : maladie en progression ; SD : maladie stable ; PR : réponse partielle ; CR : réponse complète ; Pts : patients

## 2. Effets secondaires

Les effets secondaires principaux décrits après traitement par radiopeptidothérapie sont sur le plan biologique : une toxicité hématologique à type d'anémie, thrombopénie ou lymphopénie, une toxicité rénale et plus rarement une toxicité hépatique. Les effets secondaires sont pour la plupart transitoires. Il faut savoir que la toxicité rénale à long terme peut se traduire par une perte plus rapide de la clairance rénale au fur et à mesure des années comme déjà évoqué précédemment.

Des hémopathies à type de myélodysplasie ou leucémie aiguë myéloïde peuvent apparaître dans les années qui suivent la RIV. Le taux est estimé selon plusieurs études entre 0,2 et 5,4% (112,113). Globalement, la toxicité de la RIV dépend de l'âge, de la clairance rénale si elle est limite (environ 60% du radiopharmaceutique est éliminé par les urines dans les 24 heures), de la forte masse tumorale, des lignes thérapeutiques antérieures et des comorbidités.

La toxicité est plutôt limitée pour ce type de traitement avec des toxicités transitoires et totalement réversibles pour la plupart des patients.

De plus, les résultats de l'étude de Kreissl *et al.* complétés par la publication du suivi à long terme des patients (9 ans) par Hartrampf *et al.* concernant les méningiomes traités par radiothérapie externe et 1 cycle de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE confirment une balance bénéfique/risque préservée quant à l'utilisation de ce traitement de façon combinée à la radiothérapie externe (104,105).

Sur le plan clinique, classiquement il est décrit l'apparition d'une asthénie, d'une xérostomie et plus rarement d'une alopecie. Les patients traités dans le cadre d'un méningiome peuvent également décrire différents symptômes selon la topographie des lésions : apathie, augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie, perte de mémoire.

### B. Série de cas monocentrique descriptive

Depuis Août 2019, 4 patients ont été traités ou sont en cours de traitement au sein de notre service dans le cadre d'un méningiome réfractaire, progressif ou lentement progressif. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 17. Deux patients ont réalisé 4 cures de 7,4 GBq de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (fin de traitement mai 2020), un patient est en cours de traitement (2 cycles), une patiente est décédée après 1 cycle et ½ cycle. La description du déroulement et du suivi des 3 premiers patients traités par <sup>177</sup>Lu-DOTATATE est détaillée ci-

dessous. La réponse thérapeutique après 4 cycles sera évaluée par IRM tous les 3 mois après la fin du traitement.

Tableau 17 : Caractéristiques des patients traités par <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (CHU Timone)

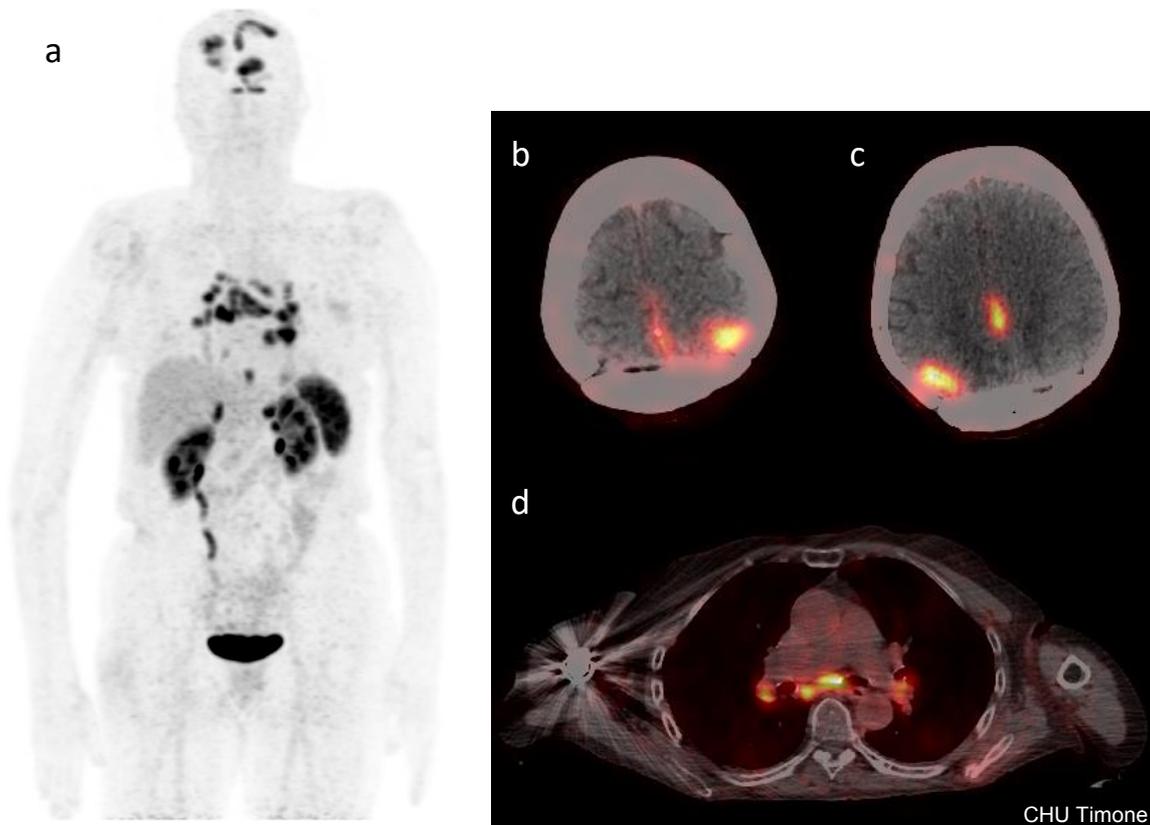
Patient	Age	Sexe	Localisation	WHO grade	Ki 67	Traitements antérieurs	Nombre de cycles <sup>177</sup> Lu-DOTATATE (7,4 GBq/cycle)
1	74	F	Para-sagittal pariétal, métastatique	II	15-20%	Chirurgie ; radiothérapie externe ; radiochirurgie ; CEVOREM	1,5
2	67	H	Cérébral multifocal	I	2%	Chirurgie x2 ; radiothérapie ; radiochirurgie ; CEVOREM	4
3	85	F	Fronto-ethmoïdo-orbitaire	II	15%	Chirurgie x 3 ; Radiochirurgie x2 ; Radiothérapie externe	4
4	72	H	Fronto-ethmoïdo-orbitaire	II	25%	Chirurgie x 2 ; RTE x 1 ; radiochirurgie x 1 ; CEVOREM (12 cycles)	2

SP : maladie stable ; PD : maladie en progression ; NC : non connu

### 1. Cas 1

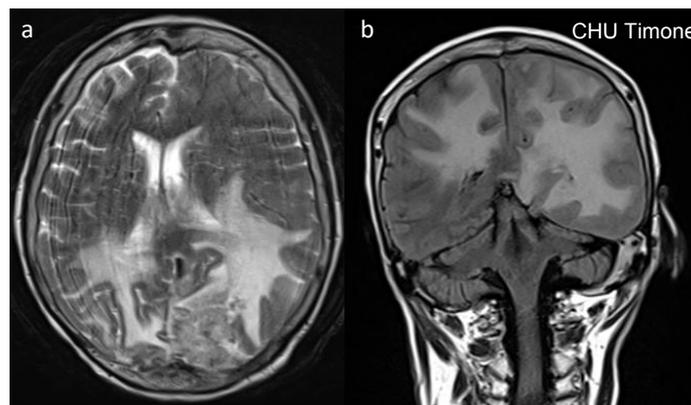
Une femme de 75 ans est adressée dans notre service dans le cadre d'un méningiome récidivant, multifocal, métastatique pulmonaire, ganglionnaire et osseux pour évaluer la faisabilité d'une radiopeptidothérapie par <sup>177</sup>LU-DOTATATE. Elle a été initialement prise en charge chirurgicalement, fin 2016, pour un ostéo-méningiome pariétal para-sagittal bilatéral en regard du sinus longitudinal supérieur au niveau pariétal. La résection était subtotale. Il s'agissait d'un méningiome de grade II selon l'OMS (Ki67 15-20 %). Une reprise évolutive quelques mois après la chirurgie a motivé la réalisation d'une radiothérapie externe délivrant 50 Gy en 25 fractions à la tumeur. La poursuite évolutive a nécessité une première radiochirurgie en mai 2018, puis une deuxième radiochirurgie en octobre 2018. La TEP-TDM au <sup>68</sup>Ga-DOTATOC en juin 2019 mettait en évidence de multiples lésions fortement hyperfixantes cérébrales et à distance (ganglion médiastino-hilaire, poumon) (*Figure 14*). En première hypothèse diagnostique, les lésions à distance faisaient évoquer une origine méningiomateuse. Une biopsie ganglionnaire réalisée retrouvait des lésions compatibles avec le méningiome connu. Les lésions sur-exprimaient fortement les récepteurs de la somatostatine. Dans ce contexte, il a d'abord été proposé à la patiente une inclusion dans le protocole CEVOREM évaluant l'association évérolimus/octréotide dans les méningiomes. Après réévaluation précoce en IRM objectivant une progression, il a été décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire, d'arrêter le protocole CEVOREM, et de proposer à la patiente un traitement par <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Cliniquement, avant le traitement elle présentait des troubles de l'équilibre, une hémiparésie droite, un IK évalué à 40. Son IRM pré-thérapeutique montrait de multiples lésions multifocales avec un œdème péri lésionnel prédominant dans l'hémisphère gauche (*Figure 15*).

Figure 13 : Bilan pré-thérapeutique en TEP-TDM au <sup>68</sup>Ga-DOTATOC



TEP-TDM au <sup>68</sup>Ga-DOTATOC : MIP (a) ; coupes axiales fusionnées montre une expression intense des récepteurs de la somatostatine (b ; c ; d).

Figure 14 : IRM cérébrale pré-thérapeutique

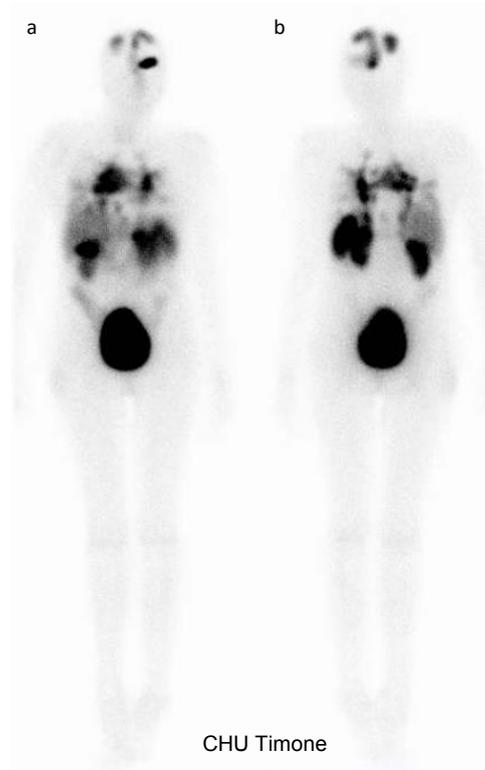


IRM cérébrale révélant un œdème cérébral diffus sur la coupe axiale en séquence T2 (a) et la coupe coronale en Flair (b).

La première cure de Lutathéra® a consisté à administrer une activité de 7,4 GBq. La patiente a reçu une prémédication par 125 mg d'antiémétique (aprépitant). Elle n'a pas reçu de bolus de corticoïde avant l'injection. Elle été traitée au long cours sous 70 mg de Solupred® par jour, sans escalade de dose effectuée les semaines précédant la RIV.

Le ciblage lésionnel était excellent, comme l'a attesté la scintigraphie post-thérapeutique se déroulant 24 heures après l'injection du Lutathéra® (Figure 16).

Figure 15 : Scintigraphie post-thérapeutique au  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE



$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE : Balayage corps entier face antérieure (a) et balayage face postérieure (b) montrant un excellent ciblage lésionnel des lésions méningiomateuses multifocales.

La patiente n'a pas présenté de toxicité aiguë. Elle est retournée dans son centre de rééducation le lendemain du traitement. Cependant, une majoration transitoire de la confusion est survenue 48 heures après l'administration de la première cure. La gestion de cette confusion a été gérée par augmentation de dose de la corticothérapie.

Avant la deuxième cure, une évaluation radiologique, métabolique et clinique a été effectuée. La patiente s'est dégradée sur le plan clinique. L'IRM et la TEP inter-cure étaient en faveur d'une progression.

Sa deuxième cure est décalée d'une semaine compte tenu de l'apparition d'une confusion assez marquée. Sa deuxième cure s'est déroulée après amélioration partielle de la confusion. Il a été décidé d'effectuer un traitement à demi-dose soit 3,7 GBq. La patiente a été directement hospitalisée dans le service de Neuro-Oncologie à la sortie de notre service. Le ciblage lésionnel post-thérapeutique était toujours excellent malgré la demi-dose délivrée.

Dans les suites de la deuxième cure, l'état clinique de la patiente a continué de se dégrader. Son œdème cérébral s'est majoré. Elle est décédée quelques jours avant d'effectuer sa troisième cure.

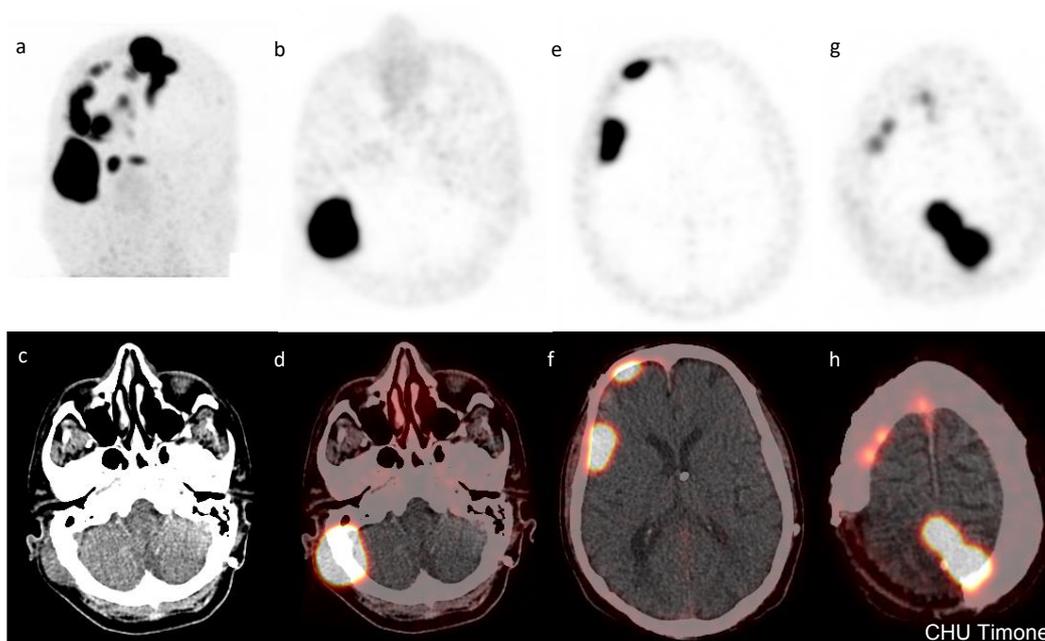
## 2. Cas 2

Un homme de 67 ans est adressé dans notre service dans le cadre de sa méningiome multirécidivante évoluant depuis presque dix ans, pour évaluer la faisabilité d'une radiopeptidothérapie par <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Initialement, il a été pris en charge chirurgicalement à trois reprises. L'analyse histologique a conclu à l'existence d'un méningiome de grade I (Ki 67 : 2%). La prise en charge adjuvante a consisté en une radiothérapie externe et une radiochirurgie. Devant la poursuite de l'évolution, il est réorienté vers le service de Neuro-Oncologie du CHU de la Timone. Un traitement selon le protocole CEVOREM (évérolimus/octréotide) lui a été proposé face à la multifocalité lésionnelle. Neuf mois plus tard, le traitement a été arrêté en raison d'une progression de la méningiome. La TEP au <sup>68</sup>Ga-DOTATOC effectuée en juillet 2019 a mis en évidence une surexpression intense des récepteurs de la somatostatine sur l'ensemble des lésions avec un ratio de fixation SUVmax par rapport au foie à 4.6 (*Figure 17*). L'index de performance status OMS a été évalué à 3 et le traitement par Lutathéra® lui a été proposé. Ce patient présentait des comorbidités à type d'hypertension artérielle, de diabète et d'AVC ischémique (2 ans auparavant). Cliniquement, il était hémiparésique gauche. Durant la consultation pré-thérapeutique, il a été décidé d'augmenter les doses de corticothérapie avant le traitement. Le patient était sous-anti-épileptique (Lamictal® et Vimpat®).

La première cure de Lutathéra® a consisté à administrer une activité de 7,4 GBq. Le patient a reçu une prémédication par 125 mg d'antiémétique (aprépitant).

La scintigraphie post-thérapeutique a confirmé le bon ciblage lésionnel. Le patient est rentré à domicile avec sa dose pré-thérapeutique de corticoïde. Ses bilans sanguins de contrôle comprenant NFS-plaquettes, créatininémie, ALAT, ASAT, PAL, GGT sont effectués à la 3<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> semaine post-traitement. La consultation avant la deuxième cure ne mettait pas en évidence de toxicité biologique particulière. Cliniquement, le patient s'est plaint d'une asthénie de façon isolée.

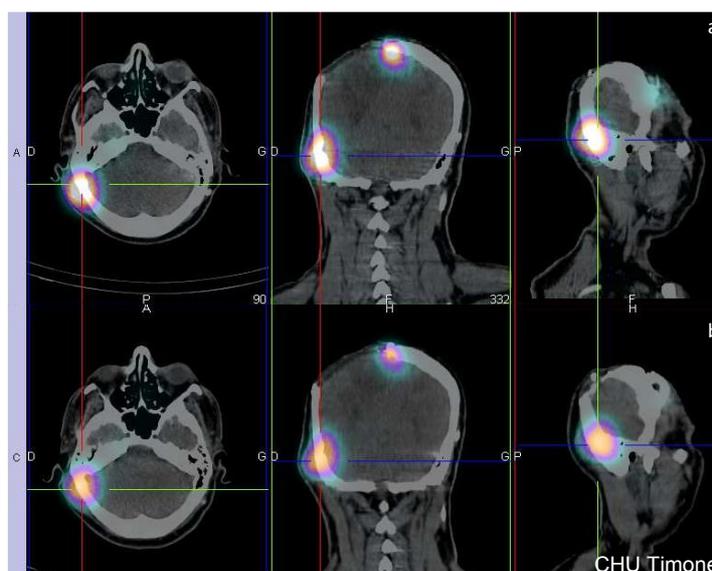
Figure 16 : TEP-TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC pré-thérapeutique



TEP-TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC avec hyperfixations intenses multifocales en regard des lésions : MIP (a) ; coupes axiales TEP (b ; e ; g) ; coupe axiale scanner sans injection de produit de contraste (c) ; coupes fusionnées (d ; f ; h).

Huit semaines après la première cure, une seconde cure de 7,4 GBq de Lutathéra® a été administrée, dans les mêmes conditions que précédemment décrit. La scintigraphie post-thérapeutique confirmait à nouveau un excellent ciblage lésionnel. L'intensité de fixation était similaire à la précédente scintigraphie (Figure 18). Le patient est rentré à domicile le lendemain du traitement sans toxicité aiguë.

Figure 17 : Comparatif des scintigraphies post-thérapeutiques



$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE après C1(a) et C2(b) montre une hyperfixation intense notamment de la lésion occipitale droite envahissant l'os et le plan sous-cutané rétro-auriculaire droit.

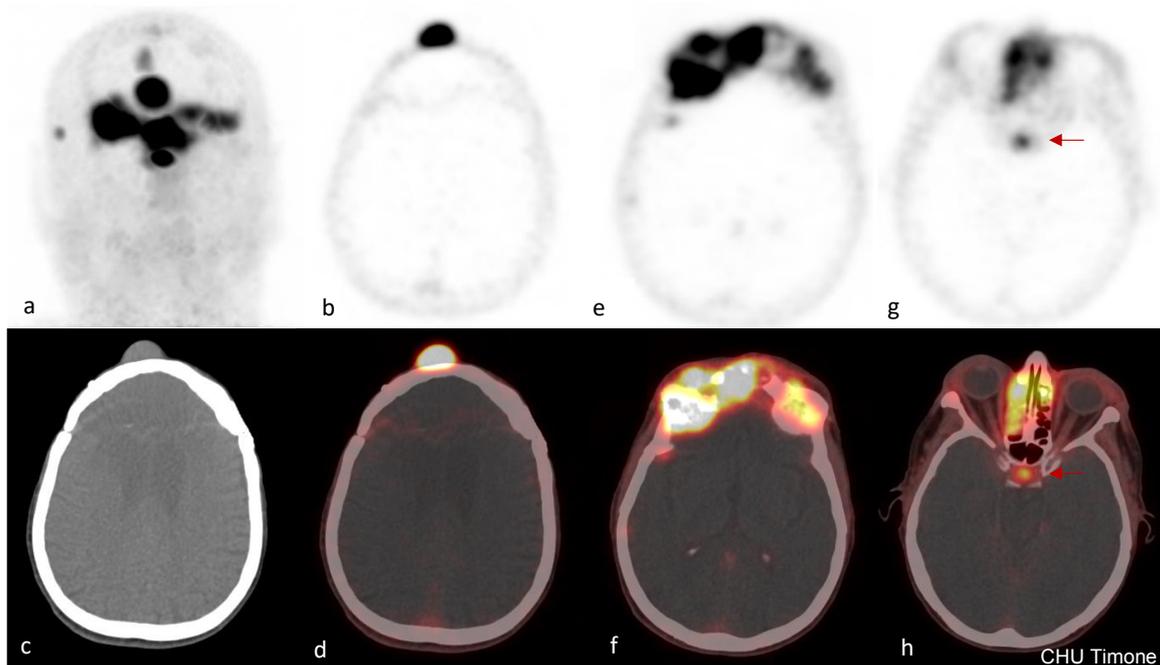
Le suivi après le deuxième traitement a été marqué par une crise d'épilepsie et l'aggravation de l'asthénie.

Concernant le bilan biologique, on a noté une toxicité hématologique transitoire à type de thrombopénie et lymphopénie avec retour à la normale avant la troisième cure. L'IRM post-C2 était strictement stable par rapport à celle effectuée six mois auparavant. Le patient a effectué une troisième cure de Lutathéra®. Une quinzaine de jours après la cure, le patient s'est cliniquement dégradé. Il a effectué des crises d'épilepsie, s'est plaint d'une insomnie et de la persistance de son asthénie. Sa dose de cortisone a été doublée dans ce contexte, soit 120 mg/jour pendant quelques jours, puis a été réduite à 40 mg/jour avant sa quatrième cure. La réalisation de la quatrième cure a été reportée de la huitième à la seizième semaine à compter de la dernière cure. Une réévaluation IRM aura lieu 3 mois après la fin du traitement et sera comparée à l'IRM pré-thérapeutique afin d'évaluer la réponse thérapeutique.

### 3. Cas 3

Une patiente de 84 ans est adressée dans notre service dans le cadre de ses multiples lésions fronto-orbitaires droites et ethmoïdales, pour évaluer la faisabilité d'une radiopeptidothérapie par <sup>177</sup>LU-DOTATATE. Il y a dix-huit ans, elle a été prise en charge chirurgicalement dans le cadre de son processus expansif frontal gauche répondant méningiome à l'histologie (grade OMS inconnu). Devant de multiples reprises évolutives précoces, la patiente a bénéficié d'une radiochirurgie et d'une chirurgie suivie d'une radiothérapie externe (50Gy). Durant 10 ans, la patiente s'est stabilisée cliniquement et radiologiquement. Une nouvelle reprise évolutive avec retentissement clinique (ralentissement idéo-moteur) a justifié une troisième intervention chirurgicale, sub-totale (Simpson 3). Il s'agissait d'un méningiome de grade II (Ki67 15%) avec envahissement osseux. La progression est marquée par l'apparition d'un volumineux nodule frontal sous-cutané. En juillet 2019, et afin d'étudier son éligibilité à une RIV par Lutathéra®, la patiente a réalisé une TEP au <sup>68</sup>Ga-DOTATOC. L'examen confirmera la présence de lésions multifocales exprimant fortement les récepteurs de la somatostatine (*Figure 19*) avec un ratio de fixation SUVmax lésions par rapport au foie à 3.

Figure 18 : TEP-TDM <sup>68</sup>Ga-DOTATOC pré-thérapeutique



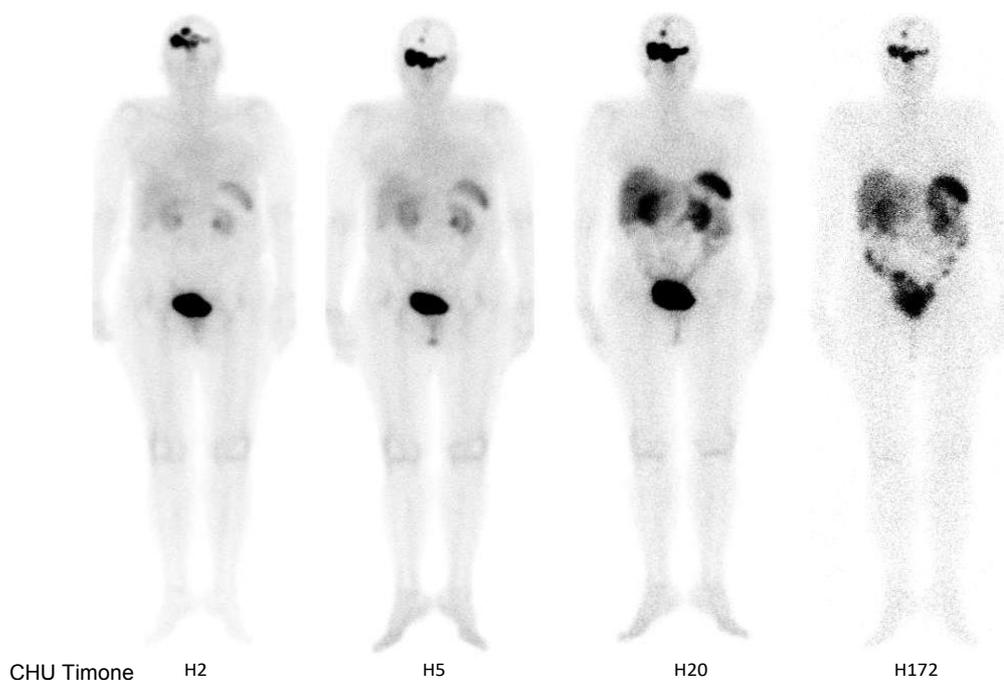
TEP au <sup>68</sup>Ga-DOTATOC : MIP (a) ; Hyperfixation de la lésion frontale sous cutanée coupe axiale TEP (b) ; coupe scanner (c) ; coupe fusionnée TEP-TDM (d) ; Hyperfixation de la lésion fronto-orbitaire bilatérale coupe TEP (e) et fusion TEP-TDM (f) ; Hyperfixation de la lésion ethmoïdale coupe TEP (g), fusion TEP-TDM (h) ; Hyperfixation physiologique de l'hypophyse (flèche rouge)

Cliniquement, la patiente se plaignait d'un larmoiement chronique de l'œil droit en rapport avec l'envahissement du canal naso-lacrymal droit et d'un ralentissement idéo-moteur. Il n'a pas été rapporté d'autres troubles neurocognitifs francs. Elle était autonome, IK à 80%. Elle présentait comme co-morbidité une hypertension artérielle et un trouble de rythme cardiaque. Elle n'avait pas de corticothérapie au long cours.

Sa première cure de 7,4 GBq de Lutathéra® s'est déroulée avec prémédication par 125 mg d'aprépitant. La scintigraphie post-thérapeutique confirmait l'excellent ciblage lésionnel. Les suites de la première cure ont été marquées par l'apparition de nausées, d'une asthénie, d'une anémie de grade 1 et d'une lymphopénie transitoire. En outre, la patiente s'est plainte de quelques démangeaisons cutanée péri-lésionnelle sans réelle radio-épithélite clinique. Huit semaines après la première, la patiente a réalisé sa deuxième cure de 7,4 GBq de Lutathéra®. Compte tenu de la mauvaise tolérance à type de nausées, un bolus de methylprednisolone à la dose de 1mg/kg a été administré à la patiente en plus du comprimé d'aprépitant. La patiente a réalisé une scintigraphie post-thérapeutique qui était identique à la première. Une cure courte de corticothérapie a été maintenue à dose décroissante pendant une semaine (sortie à 0,5 mg/kg puis décroissance sur 6 jours). La patiente a été revue à J7 post-thérapeutique dans le cadre d'un protocole de dosimétrie. Aucune toxicité n'est apparue en post-cure. Les

balayages corps entiers à différents temps sont représentés sur la Figure 20, le tout en vue d'effectuer une dosimétrie. La rétention tumorale et aux organes à risque est bien discernable sur cette figure. Environ un mois après la cure, l'état clinique de la patiente s'est dégradé et a présenté une accentuation de son ralentissement idéo-moteur. Une corticothérapie au long cours a été introduite. L'IRM après la deuxième cure a révélé une progression relative de la maladie avec diminution de la croissance tumorale d'un facteur 4 par rapport à l'imagerie pré-thérapeutique effectuée 4 mois avant la première cure. Devant ce ralentissement de la croissance tumorale, nous avons décidé de façon pluridisciplinaire la réalisation d'une troisième cure. La patiente a été transfusée en CGR (Concentrés de Globules Rouges) quelques jours après la troisième cure en raison d'une anémie de grade 2 symptomatique (dyspnée). Sa quatrième cure s'est déroulée à l'image des précédentes. Un contrôle IRM sera effectué 3 mois après cette dernière afin d'évaluer la réponse thérapeutique.

Figure 19 : Distribution physiologique et tumorale du Lutathéra® à différents temps d'examen



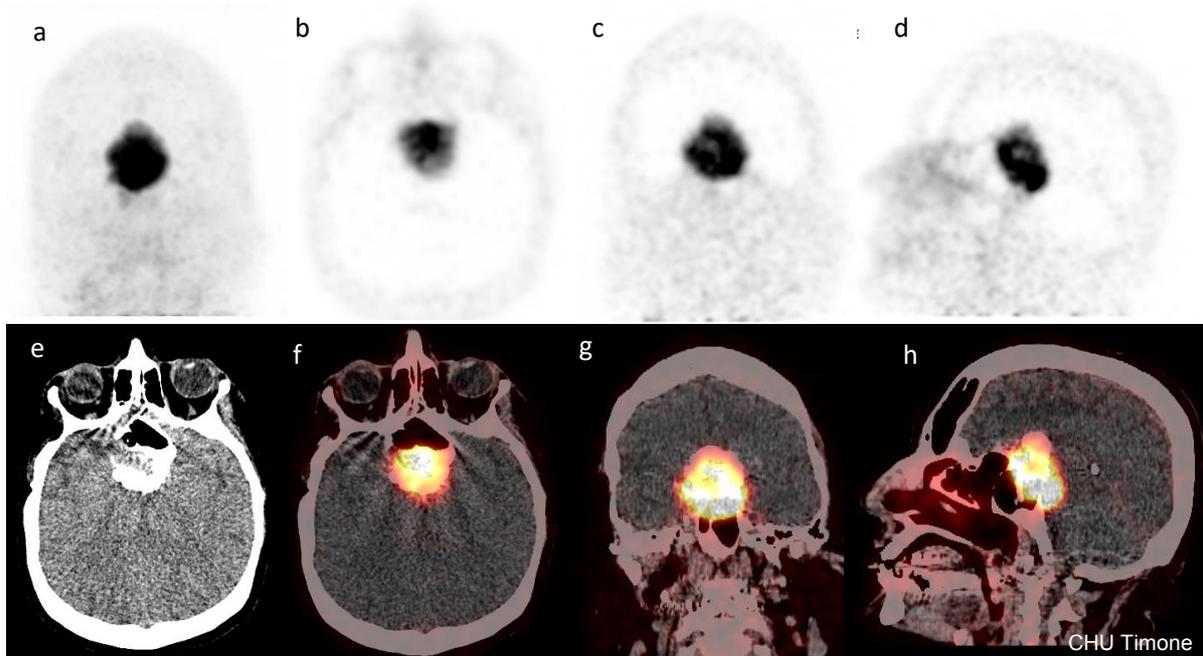
#### 4. Cas non éligibles

##### a) Cas 1

Il s'agissait d'une patiente de 36 ans suivie depuis dix-neuf ans pour un méningiome de l'étage antérieur. Elle a été initialement prise en charge en chirurgie et radiothérapie. Dix-huit ans plus tard suite à une baisse d'acuité visuelle de l'œil droit alors que l'œil gauche présentait déjà une cécité, une nouvelle radiothérapie couplée à 2 cures d'Avastin® ont été effectuées. Quelques mois plus tard, une nouvelle radiothérapie localisée à la région péri-chiasmatique a

été réalisée. Finalement, la poursuite de la progression radio-clinique a amené la patiente à effectuer une TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (Figure 21) en vue d'une éligibilité à une RIV au Lutathéra®. Sa lésion exprimait intensément les récepteurs de la somatostatine.

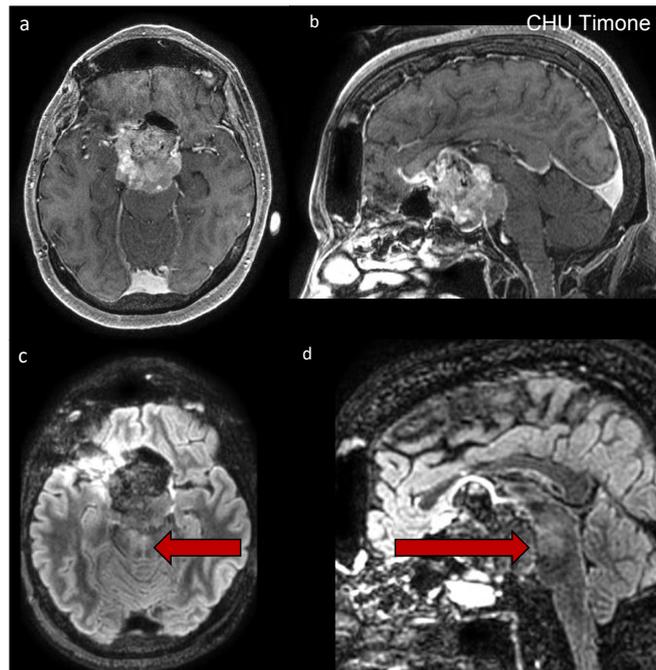
Figure 20 : TEP-TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC



TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. Hyperfixation intense de l'étage antérieur : MIP (a) coupe axiale (b) coronale (c) sagittale (c) ; coupe axiale scanner (e) ; coupes fusionnées TEP/TDM (f ; g ; h).

Sa dernière IRM cérébrale montrait une extension au niveau des citernes pré-pontiques avec apparition d'un œdème du tronc cérébral (Figure 22). Au total, il a été décidé de ne pas rendre éligible la patiente en raison d'une balance bénéfique/risque défavorable. Un traitement de type CEVOREM (octréotide/évérolimus) a donc été proposé à la patiente.

Figure 21 : IRM cérébrale pré-RIV

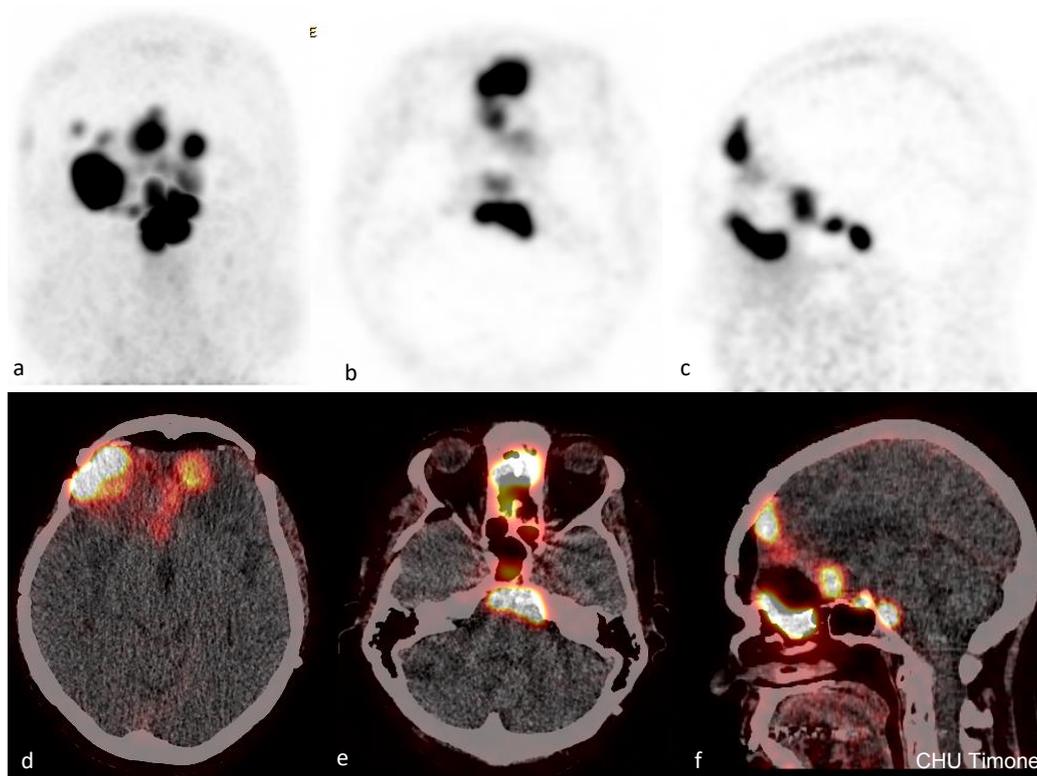


IRM cérébrale : lésion péri-chiasmatique en séquence T1 injecté en gadolinium : coupe axiale (a) et sagittale (b) et en séquence Flair injecté : coupe axiale (c) et sagittale (d) avec mise en évidence d'un œdème du tronc cérébral (flèche rouge)

b) Cas 2

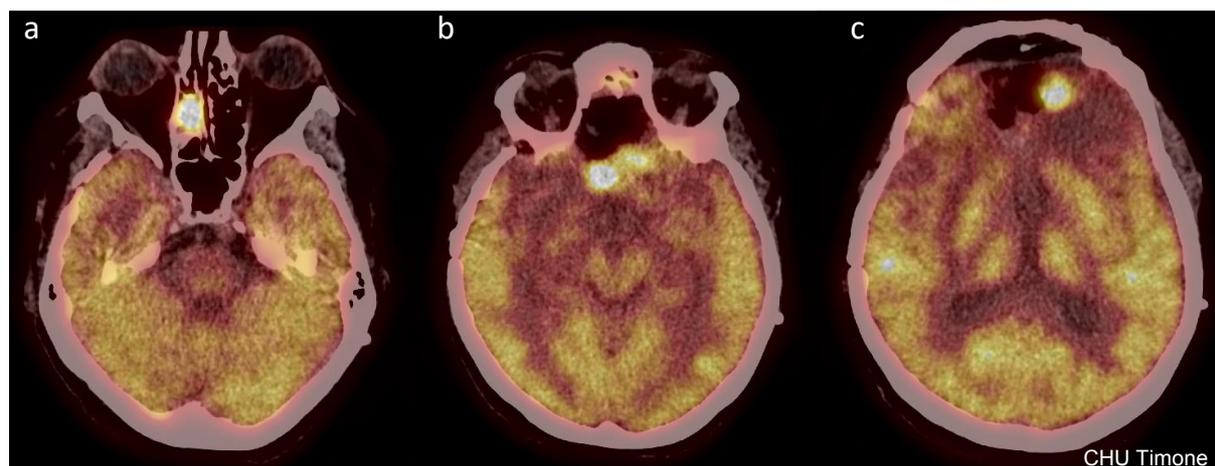
Il s'agissait d'une patiente de 57 ans présentant un méningiome multifocal frontal droit grade II, traité par chirurgie puis radiothérapie. Une poursuite évolutive progressive a conduit à une nouvelle prise en charge chirurgicale d'une lésion de l'étage antérieur, quatre ans après la première intervention. Il s'agissait d'une progression sous forme d'un méningiome OMS grade III avec un Ki 67 à 20%. Devant la poursuite de la dégradation clinico-radiologique, une TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (Figure 23) a été réalisée. La patiente surexprimait intensément les récepteurs de la somatostatine mais il existait un contingent très agressif avec certaines lésions hypermétaboliques en TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG (Figure 24). Sa dernière IRM montrait d'une part, une progression radiologique des lésions bi-frontales et ethmoïdales avec majoration de la déviation de la ligne médiane et d'autre part, la régression d'une partie de l'œdème cérébral. D'un point de vue clinique, la patiente présentait des troubles de la marche, une incontinence et des troubles neuro-cognitifs (atteinte des fonctions exécutives). Elle était cortico-dépendante à 70 mg/jour avec impossibilité de réduire les doses. Devant un tableau clinique très symptomatique, s'aggravant rapidement, il a été décidé de ne pas rendre éligible la patiente au traitement par Lutathéra®.

Figure 22 : TEP-TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC



TEP-TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC : Hyperfixation intense des lésions multifocales méningiomateuse : MIP (a) ; TEP vue axiale (b) ; TEP vue sagittale (c) ; Coupes fusionnées vue axiale (d et e) ; vue sagittale (f)

Figure 23 : TEP-TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG



TEP-TDM  $^{18}\text{F}$ -FDG : Hypermétabolisme de certaines lésions en coupe axiale (a,b,c)