

NETTER-2. LA RADIOTHÉRAPIE INTERNE SE PLACE AUSSI EN 1^{ÈRE} LIGNE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES GASTRO-ENTÉROPANCRÉATIQUES.

Singh S, Halperin D, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, et al.

[(177)Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. Lancet. 2024;403(10446):2807-17.

Après les études de phase 3 PROMID et CLARINET, les analogues de la somatostatine représentent le traitement de première ligne pour les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-gep) avancées de grade 1-2 (Ki67 <10%). Actuellement, il n'existe pas de standard en première ligne thérapeutique pour les TNE-gep avancées, de grade 2 fort (Ki67 ≥10%) ou 3.

L'essai NETTER-2 visait à évaluer la sécurité et l'efficacité du ¹⁷⁷Lu-Dotatate dans cette indication. Cet essai de supériorité, de phase III, ouvert, randomisé et multi-centrique (45 centres, 9 pays (Amérique du Nord, Europe et Asie)) était ouvert aux patients porteurs de TNE-gep avancées de grade 2 et 3 (Ki67 ≥10% et ≤55%) surexprimant les récepteurs de la somatostatine et naïfs de traitement systémique.

Après une randomisation (2:1), les patients recevaient 4 cycles de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (intervalle entre les cycles de 8 semaines) couplés à une injection intramusculaire d'octréotide 30mg à libération prolongée (LP) puis 30 mg d'octréotide LP toutes les 4 semaines (groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate) ou octréotide 60mg LP toutes les 4 semaines (groupe contrôle).

L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression (SSP). Un cross-over était proposé aux patients du groupe contrôle en cas de progression confirmée.

Un total de 151 patients (67%) a été inclus dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate et 75 patients (33%) dans le groupe contrôle, parmi lesquels 147 (97%) dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate et 73 (97%) dans le groupe contrôle ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

La SSP médiane était de 22,8 mois (IC 95 %, 19,4-non estimée) dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate et de 8,5 mois (IC 95 %, 7,7-13,8) dans le groupe contrôle (HR=0,276 [0,182-0,418]; p<0,0001). Un bénéfice sur la SSP a été observé dans tous les sous-groupes,

y compris les TNE de grade 2-3, d'origine pancréatique ou non. Le taux de réponse objective était plus important dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate (43% versus 9,3%).

Des événements indésirables (tous grades confondus) sont survenus chez 136 patients (93%) du groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate et 69 patients (95%) du groupe de contrôle. Dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate, 30 patients (20%) ont présentés une toxicité hématologique immédiate et un patient (1%) a développé secondairement un syndrome myélodysplasique. Il n'y a eu aucun décès lié au médicament à l'étude pendant la période de traitement.

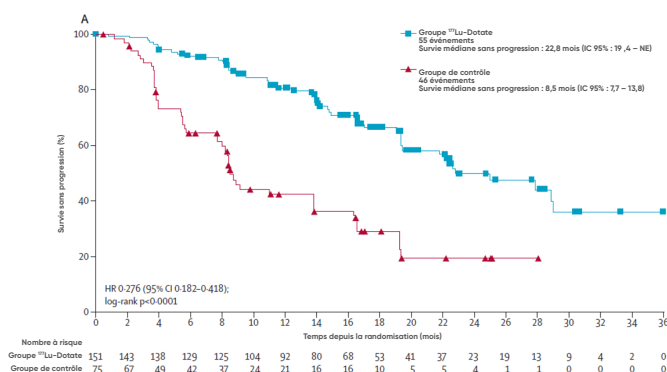


Figure : Survie sans progression dans le groupe ¹⁷⁷Lu-Dotatate et le groupe contrôle (tiré de l'article de Singh S et al, Lancet 2024).

En conclusion, le ¹⁷⁷Lu-Dotatate associé à l'octréotide LP en première intention a significativement prolongé la SSP médiane chez les patients atteints de TNE-gep avancées de grade 2 fort ou 3. Le ¹⁷⁷Lu-Dotatate pourrait être remboursé en France en première ligne thérapeutique dans cette population. L'étude COMPOSE précisera la place de la radiothérapie interne vectorisée en comparaison à une chimiothérapie ou une thérapie ciblée qui sont les traitements de références dans les TNE-gep plus agressives.

LE CABOZANTINIB

UNE NOUVELLE ARME THÉRAPEUTIQUE POUR TOUTES LES TNE MÉTASTATIQUES.

Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, et al.

Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2024.

Les options thérapeutiques dans le traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées comprennent actuellement les analogues de la somatostatine, la radiothérapie interne vectorisée, la chimiothérapie et les thérapies ciblées. Le cabozantinib est un inhibiteur de tyrosine kinase avec une activité antiangiogénique développé pour plusieurs types de cancers. Il a déjà montré des signes d'efficacité dans les TNE lors d'essais de phase précoce.

Dans une étude de phase 3 publiée dans le New England Journal of Medicine (2), le Dr Chan et ses collègues ont montré que la prise de cabozantinib permettait une amélioration de la survie sans progression par rapport au placebo, et ce dans toutes les histologies de tumeurs neuroendocrines bien différenciées.

Dans cette étude, deux cohortes de patients métastatiques ont été recrutées : 95 patients atteints de TNE pancréatiques et 203 patients atteints de TNE extrapancréatiques. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit un traitement quotidien par cabozantinib à 60 mg/j, soit un placebo. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression ou intolérance, et un cross-over était autorisé pour le groupe placebo en cas de progression.

L'étude a été arrêtée prématurément dans les deux groupes lors d'analyses intermédiaires. La survie sans progression pour les TNE pancréatiques était de 13,8 mois sous cabozantinib contre 4,4 mois dans le groupe placebo (HR = 0,23 ; IC95 % = [0,12-0,42], $p < 0,001$). Pour les TNE extra-pancréatiques, la survie sans progression était de 8,4 mois contre 3,9 mois (HR = 0,38 ; IC95 % = [0,25-0,59], $p < 0,001$). Les taux de réponse objective, comme avec les autres thérapies ciblées, restent bas (19 % dans les TNE pancréatiques et 5 % dans les TNE extrapancréatiques).

La survie globale, objectif secondaire de cette étude, n'était pas significativement améliorée, mais la puissance de l'étude n'était pas conçue pour cela, et l'utilisation du cross-over limitera cette analyse, même avec un suivi plus long.

Les taux de réponse objectives étaient plus élevés sous cabozantinib que sous placebo. À noter que la tolérance du traitement peut être difficile, avec entre 62 % et 65 % de toxicités de grade ≥ 3 , essentiellement des hypertensionns, de la fatigue, des diarrhées et des thromboses. La majorité des patients ont dû ajuster à la baisse la dose quotidienne du traitement (la dose moyenne était ainsi de 40mg/jour).

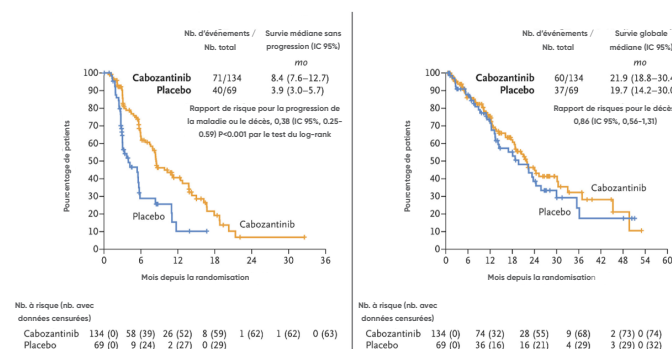


Figure : Survie sans progression et survie globale (tiré de l'article Chan et al, NEJM 2024).

Au final, ce traitement vient s'ajouter aux options thérapeutiques disponibles pour nos patients avec des TNE gastrointestinales et thoraciques métastatiques. Il faudra maintenant déterminer précisément sa place dans la séquence thérapeutique de ces patients et obtenir un remboursement officiel pour les TNE.

MGMT : LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE POUR CHOISIR LA CHIMIOTHÉRAPIE DES TNE.

Walter T, Lecomte T, Hadoux J, Niccoli P, Saban-Roche L, Gaye E, et al.
Oxaliplatin-Based Versus Alkylating Agent in Neuroendocrine Tumors According to the O(6)-Methylguanine-DNA Methyltransferase Status: A Randomized Phase II Study (MGMT-NET). J Clin Oncol. 2024;Jco2302724..

Les agents alkylants (ALKY, temozolomide, dacrabazine et streptozotocine) et l'oxaliplatine (Ox) sont les principales chimiothérapies utilisées pour les tumeurs neuroendocrines (TNE) avancées. Une déficience (d) en O6-Méthylguanine-ADN MéthylTransférase (MGMT) pourrait être un facteur prédictif de la réponse aux ALKY. Walter et al. ont publié en 2024 l'étude MGMT-NET, phase II randomisant 109 patients ayant une TNE pancréatique (52% de la population), thoracique (36%) ou de primitif inconnu (12%), en fonction du résultat du statut MGMT, entre une chimiothérapie de type ALKY (temozolomide-capécitabine ou LV5FU2-dacarbazine essentiellement) ou à base d'oxaliplatine (gemox dans 81% des cas). L'objectif principal était de démontrer une amélioration du taux de réponse objective (ORR) évaluée selon les critères RECIST-v1.1 à 3 mois, de 15% pour les TNE avec une MGMT persistance (p) et à 50% dans les TNE-dMGMT sous ALKY (statut MGMT évalué par la méthylation selon la technique

de pyroséquençage, couplée à une analyse par immunohistochimie). L'objectif principal n'a pas été atteint (différence mais de seulement +21.4%, de 8% pour les TNE-pMGMT à 29,4% pour les TNE-dMGMT), mais l'ensemble des objectifs secondaires l'étaient avec un ORR de 11,5% pour les TNE-pMGMT versus 52,9% pour les TNE-dMGMT, et de meilleures, survie sans progression et survie globale, en cas de TNE-dMGMT traitées par ALKY (voir Figure). À l'inverse, il n'y avait pas d'impact du statut MGMT sur l'ORR, la SSP et la survie globale chez les patients traités par Ox (en défaveur d'un impact pronostique du statut MGMT).

En conclusion, en cas de nécessité d'une fonte tumorale (patient symptomatique...), un ALKY permet un ORR élevé dans les TNE-dMGMT. Au contraire, une chimiothérapie Ox (Gemox principalement) donne des résultats intéressants dans les TNE-pMGMT ce qui est souvent le cas dans les TNE thoraciques.

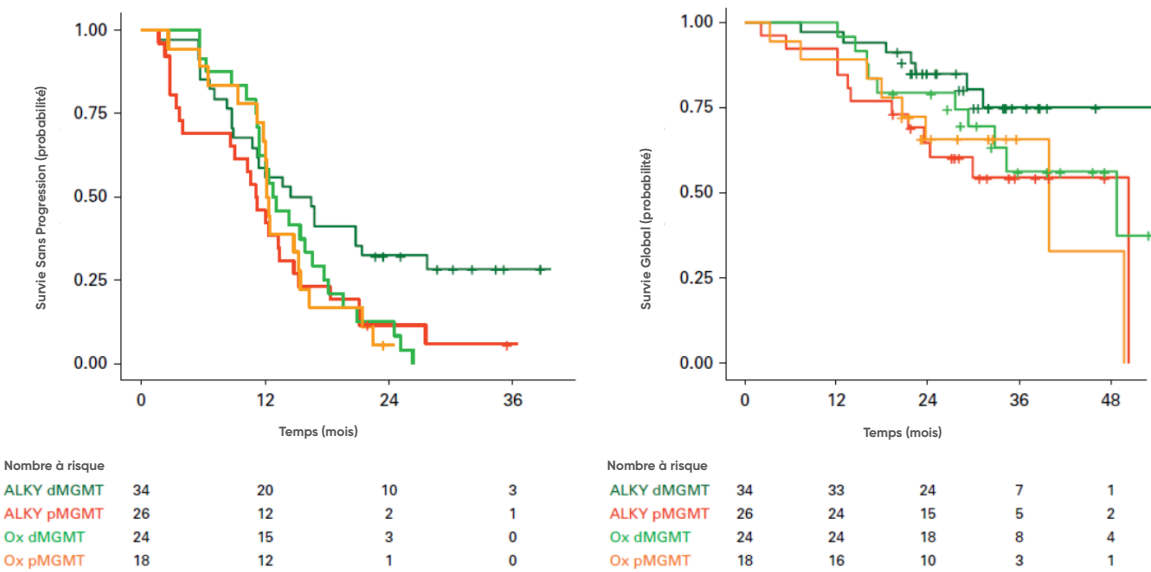


Figure : Survie sans progression et survie globale selon le statut MGMT (tiré de l'article Walter et al, JCO 2024).