

Le théranostic en médecine nucléaire : nouvelle approche pour le diagnostic et le traitement en oncologie

Gilbert Matte^{1,2}, Chantal Guevremont^{1,2}, Anthony Ciarallo^{3,4}, Coleen Schroeder^{1,2}, Tonia Doerksen^{1,2}, Marjorie Friesen^{1,2}, André Bonnici^{1,2}, Chantal Duquet⁵, Jean-Matthieu Beaugard^{6,7}

¹Pharmacien, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

²Clinicien associé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Nucléiste, Département d'imagerie médicale, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁴Professeur adjoint, Département d'imagerie médicale, Université McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁶Nucléiste, Département d'imagerie médicale, Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁷Professeur adjoint, Département de radiologie et de médecine nucléaire, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 11 septembre 2020; Accepté après révision le 17 novembre 2020

Résumé

Objectif : Familiariser les pharmaciens d'hôpitaux et les autres professionnels de la santé avec le concept de « théranostique », le travail collaboratif entre la pharmacie et le département d'imagerie médicale, et la place importante que cette technologie est appelée à occuper dans le traitement des cancers.

Méthode : Une revue de la littérature scientifique a permis de décrire cette approche et une recherche sur le site de Santé Canada a contribué à définir les nouvelles molécules disponibles sous protocole de recherche clinique.

Résultats : La littérature scientifique montre les avantages de l'approche théranostique qui permet le triage des patients et l'évaluation du traitement radiothérapeutique avant son administration. L'approche est déjà utilisée pour la prise en charge de certains cancers. Une nouvelle génération d'agents se liant spécifiquement aux récepteurs tumoraux marqués en premier aux isotopes radioactifs diagnostiques (Fluor-18, Gallium-68), utilisés en tomographie par émission de positrons, et ensuite à de nouveaux isotopes thérapeutiques ouvre la porte à une nouvelle ère de traitements personnalisés. Jusqu'à récemment seulement disponibles sous protocole de recherche clinique, le Lutétium-177 Dotatate et sa contrepartie diagnostique, le Gallium-68 Dotatate, sont rapidement devenus indispensables dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines et ont obtenu une autorisation de mise en marché canadienne (Lutathera^{MD} et NetSpot^{MD}, respectivement).

Conclusion : La théranostique sera appelée à prendre une place importante en oncologie au cours des prochaines années. La préparation et la gestion des agents théranostiques seront effectuées en médecine nucléaire. Notre expérience démontre qu'une participation du département de pharmacie facilitera l'implantation de cette nouvelle technologie.

Mots clés : Évaluation de l'efficacité, Ga-68, Lu-177, Lutathera^{MD}, Lutecium, Lutetium, NetSpot^{MD}, oncologie, pharmacie, radiopharmacie, radiothérapie, somatostatine, TEP, théranostique, traitement du cancer

Introduction

Au cours des dernières années, des technologies émergentes ont permis d'offrir de nouvelles possibilités de traitement dans le domaine du cancer, telles que les thérapies géniques et cellulaires, et la théranostique^{1,2}. Les coûts requis pour leur utilisation et mise en place limitent malheureusement leur accès, et il devient nécessaire de justifier leur choix comme option de traitement.

Une nouvelle génération de produits radiopharmaceutiques théranostiques pour le traitement personnalisé du cancer est apparue en Europe, aux États-Unis et en Australie, et devient progressivement disponible au Canada. Le terme « théranostique » a été créé en contractant les mots « thérapeutique »

et « diagnostique ». Bien que le terme « théranostique » soit récent (la définition dans le dictionnaire anglophone *Collins* a été soumise en 2013), le concept en lui-même n'est pas nouveau pour la prise en charge de certains cancers³. Celui-ci permet l'évaluation et la confirmation du bien-fondé de la thérapie, et ce, avant son administration. Il comprend deux aspects. En premier lieu, un agent radiopharmaceutique diagnostique permet de sélectionner la thérapie en démontrant par imagerie dite « moléculaire » (tomographie par émission de positrons [TEP]) le ciblage du tissu visé (le cancer), confirmant ainsi l'admissibilité du patient. En deuxième lieu, une version thérapeutique du radiopharmaceutique est ensuite injectée. Le terme « théranostique » ne se limite pas

Pour toute correspondance : Gilbert Matte, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal, 1650, avenue Cedar, Montréal (Québec), H3G 1A4, CANADA; Téléphone : 514 934-1934; Courriel : gilbert.matte@muhc.mcgill.ca

à la médecine nucléaire : il est appliqué à d'autres technologies incluant les nanoparticules et la résonance magnétique⁴.

Les pharmaciens d'oncologie sont familiarisés avec l'utilisation de différents isotopes radioactifs pour le diagnostic et le traitement des cancers, tels que le cancer de la thyroïde, les phéochromocytomes et le lymphome folliculaire^{5,6}. Le choix de l'isotope diagnostique est crucial⁷. Maintenant qu'elle est déployée, l'imagerie TEP, grâce à sa précision, permet de mieux évaluer le patient et de détecter des lésions qui ne pouvaient être visualisées par l'ancienne technologie scintigraphique^{8,9}. La nouvelle génération d'agents diagnostiques théranostiques utilise essentiellement la technique de la TEP.

Un des premiers centres canadiens à utiliser l'agent thérapeutique (Lu-177-Dotatate) a été le Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Université Laval. La contribution de l'auteur en tant que « radiopharmacien de formation » a été sollicitée lors de la préparation de la demande d'essai clinique en 2015. En 2019, Santé Canada a autorisé la mise en marché d'un premier couple de radiopharmaceutiques théranostiques : un analogue de la somatostatine marqué au Gallium-68 (Ga-68) pour l'imagerie TEP diagnostique (Ga-68-Dotatate, ou NetSpot^{MD}) et au lutétium-177 (Lu-177) pour sa contrepartie thérapeutique (Lu-177-Dotatate, ou Lutathera^{MD})^{10,11}. Ce premier couple cible les tumeurs neuroendocrines surexprimant les récepteurs de la somatostatine.

Le diagnostic s'effectue grâce au marquage d'un analogue de la somatostatine à l'aide d'isotopes pour la TEP (p. ex., fluor-18 [F-18] ou Ga-68). Ces radiopharmaceutiques ont ainsi une affinité, *in vivo*, pour les récepteurs de la somatostatine présents sur les cellules cancéreuses. Leurs émissions β^+ sont détectées par une caméra TEP. L'image confirme que la molécule est captée par les tissus cancéreux. Le dérivé de somatostatine est subséquemment marqué avec un nouvel isotope tel que le Lu-177, dont les émissions sont radiothérapeutiques (particules β^-). Ce second radiopharmaceutique est ensuite injecté, typiquement en plus grande quantité, et il s'accumulera de la même façon sur les cellules cancéreuses. La radiation créera des dommages à celles-ci. Ces isotopes ne se limitent pas à une seule molécule et peuvent être attachés à une variété d'agents, permettant d'offrir une approche théranostique pour différentes pathologies. Au Canada, de nouveaux agents sont déjà accessibles au moyen d'un protocole de recherche.

Notre expérience a démontré qu'un travail de collaboration entre les départements de médecine nucléaire et de pharmacie couvrant les différents aspects de la pharmacie (clinique, galénique et centre d'information) pourra faciliter la mise en place du traitement par le département de médecine nucléaire.

Méthodes

Une revue de la littérature scientifique a été réalisée en utilisant une combinaison des termes suivants pour effectuer la recherche bibliographique : théranostique, theranostic, Gallium-68, Ga68, Lutétium 177, Lu-177, Ir-192, PET, NetSpot^{MD}, Lutathera^{MD}, nuclear medicine, PET scan, Yttrium 90, I-131, Indium-111 et Zevalin métaiodobenzylguanidine (MIBG). Cette recherche a permis de définir les nouvelles

molécules disponibles et leur application clinique. Ces molécules sont aussi comparées aux traitements standards présentement offerts et les plus couramment utilisés. Le site des essais cliniques de Santé Canada a été consulté et les centres hospitaliers canadiens susceptibles d'offrir ce programme ont également été contactés pour évaluer l'accès à ce service dans un contexte national.

Résultats

Description de la technique

1) Les molécules en jeu

Le concept de théranostique requiert le choix d'une molécule (anticorps monoclonaux, hormones ou autres, tel que décrit dans les tableaux I) ayant démontré une affinité pour un type de récepteur spécifique au tissu tumoral ciblé. Si la nature chimique de la molécule choisie le permet, un atome radioactif lui est directement greffé. Sinon, un groupe chélateur est conjugué chimiquement à la molécule, permettant d'attacher un atome radioactif sans modifier l'affinité et la spécificité de la molécule pour les récepteurs tumoraux. Les marquages se feront, dans un premier temps, par l'attachement d'un atome radioactif diagnostique et, dans un deuxième temps, un nouveau marquage sera effectué en utilisant un isotope thérapeutique.

2) Propriétés radioactives et choix de l'isotope

Isotopes diagnostiques :

Il existe une variété d'atomes radioactifs pouvant s'attacher à une molécule. Par exemple, le F-18, un isotope du Fluor produit par cyclotron, peut être incorporé directement à la molécule ou encore il est possible d'attacher d'autres isotopes qui, eux, sont des « métaux lourds » grâce à la présence d'un chélateur conjugué à la molécule. Parmi les isotopes de métaux lourds, on trouve les isotopes du gallium (Ga) et du cuivre (Cu). Les propriétés physiques (radioactives) et chimiques de ces isotopes détermineront leur choix. Les isotopes utilisés par la TEP, tels que le F-18 et le Ga-68, émettent des particules β^+ (positrons) qui sont transformées en rayons gamma. Les rayons gamma traversent le tissu et sont détectés par une caméra de la TEP. Ils seront utilisés pour la partie diagnostique de l'examen. Les demi-vies physiques respectives du F-18 et du Ga-68 sont courtes, limitant ainsi la radiation à laquelle le patient sera soumis (tableau II). Ce sont d'excellents isotopes à des fins diagnostiques. Dans les deux cas, les courtes décroissances physiques (demi-vies physiques de 110 minutes pour le F-18 et de 68 minutes pour le Ga-68) limitent leur approvisionnement à travers le réseau de la santé. Les agents diagnostiques marqués au Ga-68 sont préférablement préparés et utilisés sur place.

Isotopes thérapeutiques :

D'autres atomes, tels que le Lu-177 et le Cu-67, émettent des radiations qui ne seront pas aussi bien détectées par une caméra. La radiation émise (particule β^- identique à un électron) ne voyage pas beaucoup au travers des tissus et produira une ionisation du milieu sur son trajet. Pour ces raisons, ils ne peuvent pas être utilisés à des fins diagnostiques. Ils peuvent néanmoins remplacer chimiquement le Ga-68 sur la molécule, permettant de déposer une dose de radiation thérapeutique directement sur la tumeur. Leur présence sur la molécule ne doit pas

Tableau I. Exemple d'agents théranostiques à l'extérieur du Canada

Type de cancer	Agents utilisés	Statut légal hors Canada	Références
Tumeur ayant des récepteurs à la somatostatine (neuroendocrine)	Dérivés de l'octréotide marqué au Ga-68 pour le diagnostic et Lu-177 pour traitement	Essais cliniques et avis de mise en marché États-Unis Europe et Canada	17-21
Cancer de la prostate	« Prostate-specific membrane antigene », PSMA. Ga-68 pour le diagnostic et Lu177 pour le traitement des tumeurs réfractaires aux traitements conventionnels	Essais cliniques	22-24
Tumeur ayant des récepteurs HER 2	Trastuzumab marqué au Ga-68 et Lu-177	Essais précliniques et cliniques	25,26

Abréviations : Ga : gallium; Her 2 : Human epidermal growth receptor 2; Lu : lutétium

Tableau II. Isotopes utilisés en théranostic^{15,26}

Molécule	Iode de sodium		Ibritumomab (Zevalin ^{MD})		Dérivés de la somatostatine		Isotopes de recherche	
	Cancer de la thyroïde		Lymphome non Hodgkinien		Tumeur neuroendocrine			
Demi-vie physique	Diagnostic	Traitement	Diagnostic	Traitement	Diagnostic	Traitement	Diagnostic	Traitement
	Iode-123	Iode-131	Indium -111	Yttrium-90	Ga-68	Lu-177	Cuivre-64	Cuivre-67
Demi-vie Physique	13,2 heures	8,02 jours	2,83 jours	62,4 heures	68 minutes	6,7 jours	12,7 heures	61,9 heures
Émission utilisée*	Rayon gamma*	Particule Beta-minus	Rayon gamma	Particule Beta minus	Positron transformé en rayons gammas	Particule B-	Positron Gamma	Particule Beta-
Énergie (maximale des particules)		606 KeV		2,284 MeV		497 KeV		575 KeV
Distance Maximale parcourue (mm)	À travers le tissu	2,3	À travers le tissu	11,3	À travers le tissu	1,8	À travers le tissu	2,1

Abréviations : Ga : gallium; KeV : kilo électronvolts; Lu : lutétium; MeV : milli électronvolts

significativement modifier les propriétés biologiques, telles que la biodistribution et l'attachement aux récepteurs, démontrées par leur équivalent diagnostique. Par exemple, le Lu-177 émet des particules β - voyageant sur une distance maximale de 1,8 mm du lieu d'émission; leurs effets ionisants se trouvent limités à la région du tissu cancéreux auquel la molécule est attachée (tableau II).

Les propriétés physiques et biologiques des isotopes utilisés en traitement peuvent être prises en considération lorsque le physicien calcule la dose de radiation reçue par un tissu à la suite de l'administration d'une thérapie radioactive¹². Le tableau II présente un sommaire de certaines de ces propriétés pour permettre au lecteur d'apprécier les différences entre les isotopes utilisés en théranostique. La biodistribution, à la suite de l'injection intraveineuse, est surtout associée à la molécule à laquelle l'isotope est attaché. La littérature médicale répertorie aussi d'autres isotopes qui peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques cliniques, comme le palladium-103 ou le césium-131 utilisés en brachythérapie pour le traitement du cancer¹³. Afin de simplifier le contenu et pour des raisons d'espace, les implants radioactifs ne sont pas discutés dans cette revue. Elle se limite aux isotopes émettant des particules β - injectées.

3) Le concept de théranostique

Dans un premier temps, un atome radioactif diagnostique émetteur de positrons (typiquement le Ga-68) marque une molécule qui devrait s'attacher spécifiquement à la tumeur.

L'injection de la molécule radio-marquée non seulement confirme l'affinité de la molécule pour le tissu cancéreux mais permet d'évaluer la pharmacocinétique *in vivo*. Son accumulation préférentielle, sa forte rétention par la tumeur ainsi que sa plus faible accumulation et une clairance rapide des tissus sains seront quantifiées grâce à une caméra de TEP. Ce processus permettra au physicien nucléaire d'obtenir les données de biodistribution qui peuvent aussi contribuer à définir la dose de radiation efficace et sécuritaire à délivrer à la tumeur sans trop affecter les autres organes. Cette étape permet de personnaliser le dosage thérapeutique pour certains protocoles de traitement¹⁴. La seconde étape consiste à injecter la version thérapeutique de la molécule marquée avec l'isotope thérapeutique.

Présentement, les molécules de la nouvelle génération les plus étudiées et utilisées cliniquement sont des dérivés de la somatostatine. À la suite de l'évaluation diagnostique, le traitement radioactif d'un patient avec une tumeur neuroendocrine de stade avancé consiste généralement en quatre doses séparées (cycles) d'un dérivé de la somatostatine marqué au Lu-177. Initialement les doses étaient fixes¹⁵. Grâce à des études récentes, on espère améliorer la réponse au traitement en personnalisant la dose¹⁴.

Une revue de patients avec un diagnostic de tumeur neuroendocrine avancée ayant une forte expression des récepteurs de la somatostatine, publiée en 2017, démontre l'impact de cette approche. Parmi les 1214 patients traités

par un groupe hollandais de janvier 2000 à janvier 2015, 443 ayant été traités avant 2013 ont été jugés admissibles à une analyse d'efficacité et de survie. Les autres patients, sous un protocole différent, ont seulement été inclus dans une analyse d'innocuité. La valeur médiane du suivi pour l'étude d'innocuité était de 64 mois. La valeur médiane de la survie sans progression (SSP) dans ce groupe de patients était de 35 mois, la valeur de la survie globale (SG) s'est établie à 58 mois. Pour les patients inclus dans l'étude d'efficacité et de survie, la valeur médiane du suivi était de 78 mois, celle de la SG, de 63 mois, alors que la SSP était de 29 mois¹⁶. Une autre étude rétrospective plus récente mais de plus petite envergure confirme ces résultats encourageants pour 44 patients souffrant de tumeurs inopérables ou métastatiques ayant des récepteurs de la somatostatine. La valeur médiane du suivi était de 80 mois pour tous les patients de l'étude et de 135 mois pour les survivants. La SG était de 79 mois et 32 % des patients étaient toujours en vie 12 ans après le début du traitement¹⁷. On note parmi ces études des différences de protocole pour les doses et la chimiothérapie d'appoint.

Les effets indésirables étaient généralement bien tolérés et réversibles (nausées, vomissements, fatigue, changements endocriniens et métaboliques). Une augmentation de la toxicité hématologique (grade 3-4) a été observée chez 10 % des patients et une augmentation des transaminases hépatiques, chez 3 % d'entre eux (grade 3-4). Les effets indésirables dans les deux études citées plus haut incluaient l'insuffisance rénale, la leucémie aiguë et le syndrome myélodysplasique pour respectivement 1 %, 0,7 % et 1,5 % des patients¹⁶. Les auteurs concluent que le traitement par la somatostatine marquée au Lu-177 est une solution de rechange favorable aux autres options offertes aux patients atteints de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques ou bronchiales métastatiques exprimant des récepteurs de la somatostatine¹⁶⁻¹⁸.

L'étude NETTER-1 fut l'une des premières à comparer l'administration de l'octréotide à longue durée d'action (LAR) 60 mg à celle d'une dose fixe du dérivé octréotate (Dotatate) marqué au Lu-177 chez des patients avec tumeurs neuroendocrines intestinales métastatiques bien différenciées. Cette étude avait démontré un net avantage en faveur du Lu-177-Dotatate : les SSP après 20 mois étaient respectivement de 10,8 % et 65,2 %, alors que les réponses tumorales objectives étaient de 3 % et 18 %¹⁵. L'analyse intérimaire indique même un avantage de survie globale en faveur du Lu-177-Dotatate.

En sol québécois, un groupe du CHU de Québec – Université Laval étudie un dosage thérapeutique personnalisé basé sur la fonction rénale, la surface corporelle et la dose de radiation reçue par les reins. Les résultats préliminaires démontrent une augmentation de l'état de santé/qualité de vie (selon les questionnaires QLQ-C30 et GI-NET21 de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer, qui incluent une évaluation des symptômes, tels que douleur, fatigue, diarrhée, nausée, insomnie, perte d'appétit, etc.). Une amélioration de l'état de santé a été observée chez 50 % des patients. Vingt-trois pour cent (23 %) des patients ont démontré une réponse partielle, 35 % une réponse mineure et 33 % une stabilité de leur maladie. Une progression a été observée chez seulement 7 % des patients¹⁴.

La figure 1 illustre un exemple du suivi chez un patient atteint d'un insulinome métastatique qui a participé à l'étude réalisée au CHU de Québec – Université Laval.

Il existe plusieurs approches pour le traitement conventionnel des tumeurs aux récepteurs de la somatostatine au stade avancé, dont l'octréotide LAR administré par voie intramusculaire toutes les quatre semaines. L'évérolimus ou le sunitinib sont administrés de façon continue (le coût mensuel de ces deux traitements est évalué à environ 5000 \$ par mois)¹⁹. Au Canada, le prix de quatre cycles de Lu-177-Dotatate par patient est estimé à 140 000 \$. Le premier couple de produits théranostiques de la nouvelle génération (diagnostic et thérapeutique) fait maintenant partie des options thérapeutiques pour traiter des tumeurs neuroendocrines en Europe, en Australie et aux États-Unis. Il inclut les dérivés de la somatostatine marqués au Ga-68 (étape diagnostique) et au Lu 177 (étape thérapeutique). L'efficacité de cette approche est maintenant démontrée et justifie l'autorisation de mise en marché dans différents pays, incluant le Canada. Le coût de ce traitement au dérivé marqué au Lu-177 demeure très élevé (plus de 90 000 euros pour quatre doses de traitement)²⁰. Néanmoins, la présence de l'agent diagnostique est incontestablement un avantage par rapport à d'autres technologies dispendieuses. Bien que son coût estimé aux États-Unis soit approximativement de 4000 \$ la dose, il permet de mieux cibler les patients qui pourraient bénéficier de son contrepois thérapeutique, et ainsi d'éviter des traitements futiles²¹.

Plusieurs autres agents ciblant d'autres tumeurs sont présentement à l'étude. Le tableau I, en annexe, présente les nouveaux produits susceptibles d'avoir un impact clinique et d'être offerts au Canada sous peu.

Discussion

L'utilisation de l'approche théranostique est appelée à prendre un essor marqué pour l'évaluation du patient et ensuite son traitement. Déjà dans le milieu médical canadien, l'intérêt est élevé et l'approche théranostique pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines a justifié une évaluation de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé¹⁹. Les résultats quant à la qualité de vie des patients atteints de tumeurs neuroendocrines sont encourageants, et ce, même si le pronostic ne peut pas encore être totalement défini¹⁶. Néanmoins, l'aspect diagnostique effectué par la version TEP de la molécule permet un triage des patients et limite l'administration de la thérapie à une population ciblée de patients susceptibles d'y répondre. De nouvelles molécules seront bientôt offertes pour les traitements de cancers plus fréquents, tels que le cancer de la prostate (tableaux I)^{22,23}.

Au Canada, certains centres hospitaliers universitaires situés à Vancouver, Calgary, Edmonton, Hamilton, London, Toronto, Sherbrooke, Montréal et Québec avaient jusqu'ici accès à cette technique par l'intermédiaire de leur centre de recherche (Tableau I). La demi-vie physique du Lu-177 (portion thérapeutique) étant de 6,6 jours, la date de péremption d'une préparation commerciale pourra permettre une distribution à grande échelle. Cependant, la courte demi-vie des versions diagnostiques (utilisant le Ga-68 ou le F-18) limitera leur distribution locale. Le marquage étant une étape de synthèse

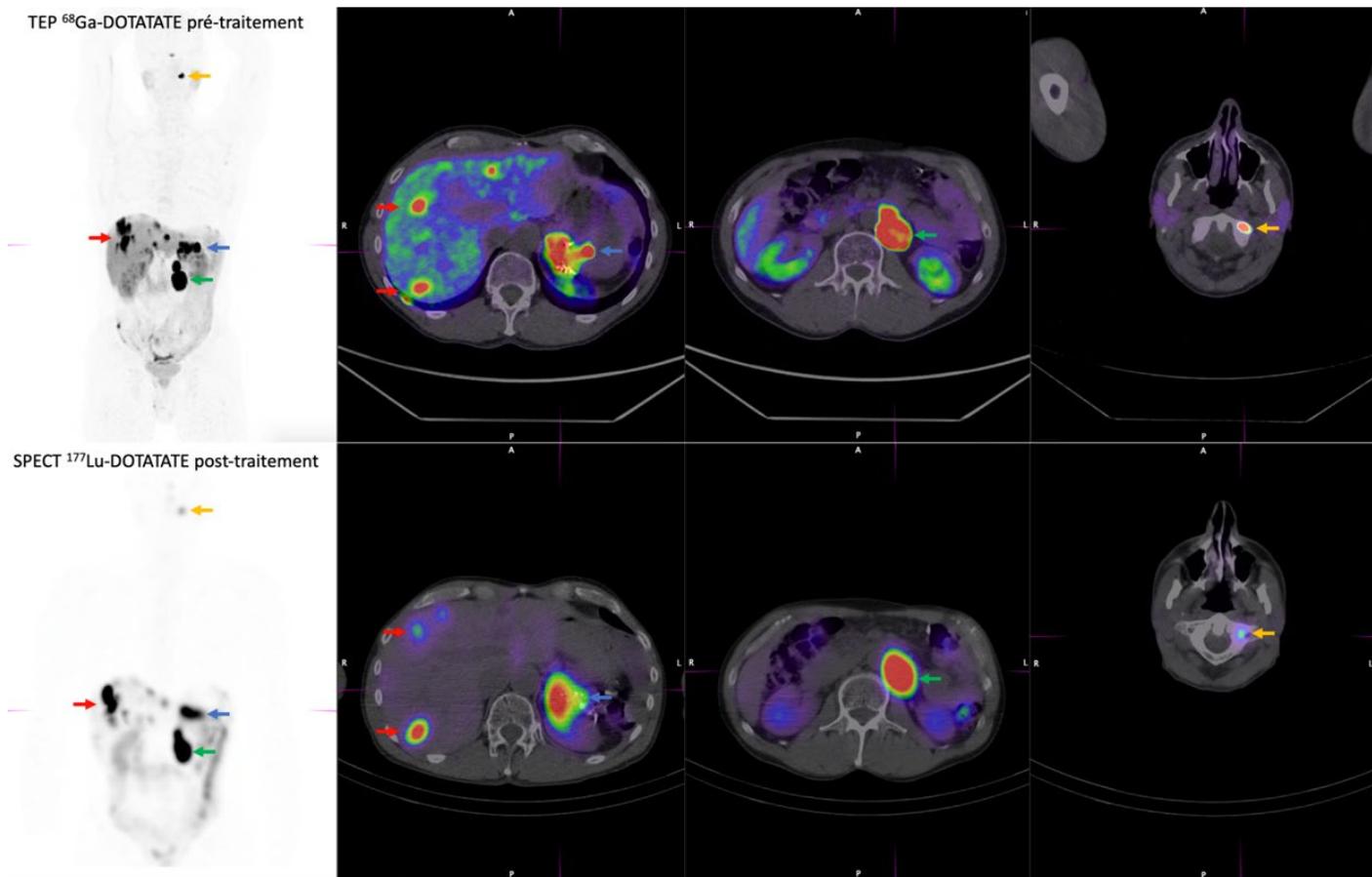


Figure 1. Exemple d'imagerie médicale associée aux études théranostiques^{a,b}

^a Patient de 56 ans atteint d'un insulinoïdome métastatique ayant participé à l'étude (NCT02754297) du Centre hospitalier universitaire de Québec – Université Laval. La TEP au Ga-68_DOTATATE (rangée du haut. Image 3 D, et coupes Transaxiales fusionnées TEP/TDM) montre une forte expression du récepteur à la somatostatine dans toutes les lésions : récurrence locale (flèches bleues), métastases hépatiques (flèches rouges), ganglionnaires (flèches vertes) et osseuses (flèches orange) rendant ainsi le patient admissible au traitement PRRT (peptide receptor radionuclide therapy) au Lu-177 DOTATATE. La scintigraphie SPECT/TDM post-traitement (rangée du bas) confirme la localisation du radiopharmaceutique thérapeutique au niveau des lésions, ainsi que l'élimination de celui-ci des tissus sains, dont les reins. Le patient a vu sa qualité de vie rapidement améliorée à la suite de trois cycles de PRRT notamment la résolution complète des épisodes d'hypoglycémie nocturne.

^b Étude autorisée par le Comité d'éthique du Centre hospitalier universitaire de Québec-Université Laval

chimique donnant naissance à une nouvelle entité chimique, les nouveaux agents diagnostiques, non homologués et certains (marqués au Ga-68) devront être approuvés par Santé Canada et préparés localement, et ce, suivant les règles pour les produits radiopharmaceutiques.

Le Dotatate est le premier agent diagnostique ayant obtenu son autorisation de mise en marché au Canada. On le trouve sous forme de trousse. Le dérivé de la somatostatine se présente sous forme stérile dans une fiole, prêt pour le marquage relatif à l'aspect diagnostique. L'isotope (Ga-68) est extrait d'un générateur sous forme de solution stérile qui sera ajoutée à la fiole du dérivé de la somatostatine. À la suite de l'addition des deux solutions, un contrôle de la qualité est effectué pour confirmer le marquage. Cela permet la préparation sur place en suivant les normes locales pour la préparation de produits radiopharmaceutiques. Au Québec, l'accès à cette technique demeure limité. Le dérivé thérapeutique sera commercialisé, déjà marqué au Lu-177. Préalablement, avant l'autorisation de mise en marché, la prise en charge des tumeurs qui répondent à la somatostatine se faisait dans différents centres : les patients devaient se rendre au département de médecine nucléaire de Sherbrooke

(Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke) pour avoir accès aux techniques de diagnostic, puis au CHU de Québec pour le traitement. La commercialisation devrait donc faciliter l'accès. Le prochain duo d'agents sera probablement autorisé pour le diagnostic et le traitement du cancer de la prostate^{23,24}.

Quelques pharmaciens sont déjà engagés dans certains aspects galéniques associés à l'approche théranostique en médecine nucléaire. Au CHU de Québec – Université Laval, le département de pharmacie a contribué à l'implantation du projet de traitement par Lu-177-Dotatate. Les normes de l'Ordre des technologues en imagerie médicale, en radio-oncologie et en électrophysiologie médicale du Québec n'étant pas instaurées au moment de la préparation de la demande d'essai clinique à Santé Canada, la pharmacie a collaboré avec le département de médecine nucléaire pour adapter les politiques et procédures de préparations stériles en pharmacie à la réalité de la médecine nucléaire. Les techniques de préparations stériles ont été modulées selon les contraintes physiques des installations en médecine nucléaire (blindage, appareils spécialisés de dosimétrie dans

la hotte, etc.). Les dates limites d'utilisation (DLU), telles que recommandées par la norme 2014 de l'Ordre des pharmaciens du Québec, ont été appliquées, de même que les normes reliées à l'entretien des installations et à la formation du personnel. Des assistants techniques en pharmacie (ATP) ont participé à la formation sur les techniques de manipulation stérile des technologues de médecine nucléaire chargés du marquage au Lu-177.

Un pharmacien certificateur a ensuite évalué et certifié les technologues au même titre que les ATP. Par la suite, les technologues ont été intégrés au programme annuel de certification des ATP pour les techniques stériles, tel que requis par les agences réglementaires dans le cadre d'une étude clinique. Le département de pharmacie collabore aussi à la préparation d'une solution magistrale d'acides aminés administrée au patient comme protection rénale afin de réduire l'accumulation de Lu-177-Dotatate dans le cortex rénal. Enfin, en Europe, aux États Unis, en Australie et ailleurs au Canada, des pharmaciens formés en médecine nucléaire (radiopharmaciens) contribuent à la production et/ou au contrôle de la qualité des produits radiopharmaceutiques préparés sur place.

Présentement, sur le plan clinique, le pharmacien n'est pas nécessairement concerné, mais, à mesure que cette technique se déploiera, la contribution du pharmacien d'oncologie deviendra nécessaire : il devra revoir le profil pharmacologique du patient pour s'assurer qu'aucun médicament ne pourra influencer sur la captation tumorale ou entrer en compétition avec elle, tout en s'assurant, comme pour les

autres médicaments d'oncologie, de l'intégrité de la fonction rénale et de la formule sanguine (tableau III).

Conclusion

L'approche théranostique du traitement du cancer est au début de son déploiement au Québec. Pour l'instant, à l'exception des protocoles de recherche, elle est limitée aux tumeurs neuroendocrines. Parmi les avantages que l'approche théranostique peut offrir, on note l'effet ciblé et l'évaluation du traitement avant même que ce dernier soit administré. Il devient donc possible de stratifier les patients et de sélectionner ceux qui ont la meilleure chance de répondre au traitement, permettant ainsi d'éviter les coûts d'une thérapie non efficace. L'expérience acquise grâce au dérivé de la somatostatine (Dotatate) indique que le déploiement de cette nouvelle technologie bénéficiera d'une approche d'équipe pour laquelle la participation du département de pharmacie sera incontestablement un atout.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Tableau III. Information pour le pharmacien d'hôpital lors de l'administration du Lutathera^{MD}

Sujet	En amont de la thérapie ¹³	Au moment de la thérapie ¹³	Post-thérapie
Revue de médicament Interaction possible	S'assurer et documenter que la prescription d'octréotide à action lente a été changée pour une formulation à action immédiate au moins 3 semaines avant la thérapie	S'assurer et documenter que le traitement par l'octréotide à action immédiate a été terminé et cessé au moins 24 heures avant le traitement	Prise en charge des symptômes : Octréotide à action lente doit être reprise mais seulement 4 à 24 heures après chaque dose de Lutathera ^{MD}
Revue de médicament Prémédication		Administration d'antiémétiques 30 minutes avant l'administration d'acides aminés Administration d'acides aminés 30 minutes avant le Lutathera ^{MD} et en continu pour un total de 4 heures ^a	
Suivi de laboratoire	Fonction rénale (Clairance de la créatinine doit être supérieure à 30 mL/minute) Fonction hépatique FSC : Dose doit être retardée et/ou réduite si toxicité grade > 2	Fonction rénale et hépatique, Réduire la dose si : – Clairance de la créatinine inférieure à 45 mL/min – Neutropénie grade : 3 ou 4 – Thrombocytopénie grade 2 ou plus : – dosage de Lutathera ^{MD} subséquent, possiblement diminué selon les indications du département de médecine nucléaire	Fonction rénale et hépatique, FSC ^b
Information générale au patient	Réitérer les mesures de contraception pour au moins 7 mois		

Abréviations : FSC : formule sanguine complète

^a Même si la dose de Lutathera^{MD} est diminuée, la dose d'acides aminés demeure la même¹³

^b Le risque de leucémie est moins élevé qu'à la suite de la thérapie conventionnelle²⁷

Références

1. Zhao L, Cao YJ. Engineered T cell therapy for cancer in the clinic. *Front Immunol* 2019;10:2250.
2. Lorenzoni A, Capozza A, Seregni E, Giovannella L. Nuclear Medicine Theranostics: Between atoms and patients. Dans : Giovannella L, rédacteur. *Nuclear Medicine Therapy*. 1ère éd. Bellinzona: Springer; 2019. p.1-9.
3. Wachsmann D. Theranostics new words suggestion. *Collins dictionary* 2013. [en ligne] <https://www.collinsdictionary.com/submission/15089/Ta-Da> (site visité le 8 février 2021).
4. Elgqvist J. Nanoparticles as theranostic vehicles in experimental and clinical application – focus on prostate and breast cancer. *Int J Mol Sc* 2017;18:1102.
5. Ballinger J. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. *Br J Radiol* 2018;91:20170969.
6. Conti PS, White C, Piester P, Molina A, Aussie J, Foster P. The role of imaging with ¹¹¹In Ibritumomab Tiuxetan in the Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) regiment: Results from the Zevalin imaging registry. *J Nuc Med* 2005;46:1812-8.
7. Deppen SA, Blume J, Bobbey A, Shah C, Graham MM, Lee P et coll. ⁶⁸Ga-DOTATATE compared with ¹¹¹In-DTPA –Octreotide and conventional imaging for pulmonary and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Nuc Med* 2016;57:872-8.
8. Schreiter NF, Brenner W, Nogami M, Nogami M, Huppertz A, Pape UF et coll. Cost comparison of ¹¹¹In DTPA-Octreotide scintigraphy and ⁶⁸Ga-Dotatoc PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nuc Med Mol Imaging* 2012;39:72-82.
9. Lee I, Paeng JC, Shin CS, Jang JY, Cheon GJ, Lee DS et coll. Comparison of diagnostic sensitivity and quantitative indices between ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT and ¹¹¹In-PentetreotideSPECT/CT in neuroendocrine tumors: a preliminary report. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49:284-290.
10. Novartis. Monographie de la trousse pour la préparation d'injection de Gallium 68-Dotatate (NetSpot^{MD}). Millburn, New Jersey. Février 2020.
11. Novartis. Monographie du lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide (Lutathera^{MD}) Millburn, New Jersey. Février 2019.
12. Kassiss A. Therapeutic Radionuclides : Biophysical and radiobiologic principles. *Sem Nucl Med* 2008;38:358-66.
13. Aronowitz JN, Rivard MJ. The phyogeny or permanent prostate brachytherapy. *J Comtemp Brachytherapy* 2013;5:89-92.
14. Del Prete M, Buteau FA, Arsenault F, Saighi N, Bouchard LO, Beaulieu A et coll. Personalized ¹⁷⁷Lu –octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: initial results for the P-PRRT trial. *Eur J Nuc Med Mol Imaging* 2019;46:728-42.
15. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Ahndifar A, Yao J, Chasen B et coll. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu Dotatate for gut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-35.
16. Bradander T, Van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW et coll. 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.
17. Gabriel M, Nilica B, Kaiser B, Virgolini J. Twelve-year follow-up after peptide receptor radionuclide therapy. *J Nuc Med* 2019;60:524-9.
18. Mittra ES. Neuroendocrine tumor therapy: ¹⁷⁷Lu-Dotatate. *Am J Roent* 2018;211:278-85.
19. Pan-Canadian Oncology Drug Review. Initial economic guidance report. Lutetium Lu-177-dotatate (Lutathera^{MD}) for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. 2019. [en ligne] https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcoodr/Reviews2019/10142LutetiumLu177dotatateGEP-NET_inEGR_NOREDACT-ABBREV_Post_31May2019_final.pdf (site visité le 8 février 2021).
20. Liu A. Fierce Pharma. Novartis accused of gaming Europe's orphan drug program to price Lutathera sky-high. 2019. [en ligne] <https://www.fiercepharma.com/pharma/novartis-accused-gaming-ema-orphan-program-to-price-lutathera-price-sky-high> (site visité le 8 février 2021).
21. Shell J, Keutgen XM, Milo C, Nilubol N, Patel D, Sadowski S et coll. ⁶⁸-Gallium dotatate scanning in symptomatic patients with negative anatomic imaging but suspected neuroendocrine tumors. *Int J Endoc Oncol* 2018;5:1JE04.
22. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H. PSMA theranostics current status and future directions. *Mol Imaging* 2018;17:1536012118776068.
23. Pillai MRA, Nanabala R, Joy A, Sasikumar A, Furr F, Knapp R. Radiolabeled enzyme inhibitor and binding agents targeting PSMA: Effective theranostic tool for imaging and therapy of prostate cancer. *Nucl Med Biol* 2016;43:693-720.
24. Derlin T, Schmuck S. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide therapy inpatients with metastatic resistant prostate cancer. *Lancet Oncol* 2018;19:e372.
25. Massicano AVF, Manquez-Nostra B, Lapi SE. Targeting HER2 in Nuclear Medicine for imaging and therapy. *Mol.Imaging* 2018;17:1536012117745386.
26. Bhusari P, Shukla J, Dhawan D, Mittal B. Exploring the theranostic role of Lu-177 herceptin in a HER2 expressing breast cancer: Preliminary studies on comparison with F-18-FDG PET/CT. *J Nuc Med* 2018;59(suppl 1.):490.

Abstract

Objective: To familiarize hospital pharmacists and other health professionals with the concept of “theranostics”, collaborative work between the pharmacy and medical imaging department, and the important role this technology will play in cancer treatment.

Method: A review of the scientific literature enabled us to describe this approach, and a search on Health Canada's website helped identify the new drugs available in clinical research studies.

Results: The scientific literature shows the advantages of the theranostic approach. It makes it possible to triage patients and to evaluate a radiation treatment prior to its administration. The approach is already being used in the management of certain cancers. A new generation of agents that specifically bind to tumour receptors labeled first with diagnostic radioisotopes (fluorine-18, gallium-68), which are used in positron emission tomography (PET), and then with new therapeutic isotopes is opening the door to a new era of personalized treatments. Available until recently only in clinical research studies, lutetium-177 DOTATATE and its diagnostic counterpart, gallium-68 DOTATATE, have quickly become indispensable in the management of neuroendocrine tumours and have received Canadian market authorization (Lutathera[®] and NetSpot[®], respectively).

Conclusion: Theranostics will play an important role in oncology in the coming years. Theranostic agents will be prepared and managed in nuclear medicine. Our experience shows that the pharmacy department's participation will facilitate the implementation of this new technology.

Keywords: Cancer treatment, efficacy evaluation, Ga-68, Lu-177, Lutathera[®], lutecium, lutetium, NetSpot[®], oncology, PET, pharmacy, radiopharmacy, radiotherapy, somatostatin, theranostics