



**HAL**  
open science

# Relation dose effet en termes d'efficacité et de toxicité de la radiothérapie interne vectorisée dans le traitement des tumeurs neuro endocrines digestives à l'institut de cancérologie de Montpellier

Pauline Gelibert

## ► To cite this version:

Pauline Gelibert. Relation dose effet en termes d'efficacité et de toxicité de la radiothérapie interne vectorisée dans le traitement des tumeurs neuro endocrines digestives à l'institut de cancérologie de Montpellier. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02966735

**HAL Id: dumas-02966735**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02966735v1>**

Submitted on 14 Oct 2020

**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 Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Pauline GELIBERT**

Le 15 octobre 2018

Relation dose effet en termes d'efficacité et de toxicité de la  
radiothérapie interne vectorisée dans le traitement des tumeurs neuro  
endocrines digestives à l'institut de cancérologie de Montpellier.

**Directeur de thèse** : Dr DESHAYES Emmanuel

**JURY**

Président : Pr RENARD Eric

Assesseurs :

Pr KOTZKI Pierre Olivier

Pr ASSENAT Eric

Dr DESHAYES Emmanuel

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Pauline GELIBERT**

Le 15 octobre 2018

Relation dose effet en termes d'efficacité et de toxicité de la radiothérapie interne vectorisée dans le traitement des tumeurs neuro endocrines digestives à l'institut de cancérologie de Montpellier.

**Directeur de thèse :** Dr DESHAYES Emmanuel

**JURY**

Président : Pr RENARD Eric

Assesseurs :

Pr KOTZKI Pierre Olivier

Pr ASSENAT Eric

Dr DESHAYES Emmanuel

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves  
ALRIC Robert  
ARNAUD Bernard  
ASTRUC Jacques  
AUSSILLOUX Charles  
AVEROUS Michel  
AYRAL Guy  
BAILLAT Xavier  
BALDET Pierre  
BALDY-MOULINIER Michel  
BALMES Jean-Louis  
BALMES Pierre  
BANSARD Nicole  
BAYLET René  
BILLIARD Michel  
BLARD Jean-Marie  
BLAYAC Jean Pierre  
BLOTMAN Francis  
BONNEL François  
BOUDET Charles  
BOURGEOIS Jean-Marie  
BRUEL Jean Michel  
BUREAU Jean-Paul  
BRUNEL Michel  
CALLIS Albert  
CANAUD Bernard  
CASTELNAU Didier  
CHAPTAL Paul-André  
CIURANA Albert-Jean  
CLOT Jacques  
D'ATHIS Françoise  
DEMAILLE Jacques  
DESCOMPS Bernard

DIMEGLIO Alain  
DU CAILAR Jacques  
DUBOIS Jean Bernard  
DUMAS Robert  
DUMAZER Romain  
ECHENNE Bernard  
FABRE Serge  
FREREBEAU Philippe  
GALIFER René Benoît  
GODLEWSKI Guilhem  
GRASSET Daniel  
GROLLEAU-RAOUX Robert  
GUILHOU Jean-Jacques  
HERTAULT Jean  
HUMEAU Claude  
JAFFIOL Claude  
JANBON Charles  
JANBON François  
JARRY Daniel  
JOYEUX Henri  
LAFFARGUE François  
LALLEMANT Jean Gabriel  
LAMARQUE Jean-Louis  
LAPEYRIE Henri  
LESBROS Daniel  
LOPEZ François Michel  
LORIOT Jean  
LOUBATIERES Marie Madeleine  
MAGNAN DE BORNIER Bernard  
MARY Henri  
MATHIEU-DAUDE Pierre

MEYNADIER Jean  
MICHEL François-Bernard  
MICHEL Henri  
MION Charles  
MION Henri  
MIRO Luis  
NAVARRO Maurice  
NAVRATIL Henri  
OTHONIEL Jacques  
PAGES Michel  
PEGURET Claude  
POUGET Régis  
PUECH Paul  
PUJOL Henri  
PUJOL Rémy  
RABISCHONG Pierre  
RAMUZ Michel  
RIEU Daniel  
RIOUX Jean-Antoine  
ROCHFORT Henri  
ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean  
Pierre  
SAINT AUBERT Bernard  
SANCHO-GARNIER Hélène  
SANY Jacques  
SENAC Jean-Paul  
SERRE Arlette  
SIMON Lucien  
SOLASSOL Claude  
THEVENET André  
VIDAL Jacques  
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude  
BLANC François  
BOULENGER Jean-Philippe  
BOURREL Gérard  
BRINGER Jacques  
CLAUSTRES Mireille  
DAURES Jean-Pierre  
DAUZAT Michel  
DEDET Jean-Pierre  
ELEDJAM Jean-Jacques  
GUERRIER Bernard  
JOURDAN Jacques  
MAURY Michèle  
MILLAT Bertrand  
MARES Pierre  
MONNIER Louis  
PRAT Dominique  
PRATLONG Francine  
PREFAUT Christian  
PUJOL Rémy  
ROSSI Michel  
SULTAN Charles  
TOUCHON Jacques  
VOISIN Michel  
ZANCA Michel

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

### PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)  
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé  
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie  
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale  
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation  
COMBE Bernard - Rhumatologie  
COSTA Pierre - Urologie  
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile  
COUBES Philippe - Neurochirurgie  
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie  
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire  
DAVY Jean Marc - Cardiologie  
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation  
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale  
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie  
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
ELIAOU Jean François - Immunologie  
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale  
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie  
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation  
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation  
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence  
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire  
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention  
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation  
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire  
MERCIER Jacques - Physiologie  
MESSNER Patrick - Cardiologie  
MOURAD Georges-Néphrologie  
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation  
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale  
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales  
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation  
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie  
SCHVED Jean François-Hématologie ; Transfusion  
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale  
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie  
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

### PU-PH de 1<sup>re</sup> classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion  
AVIGNON Antoine-Nutrition  
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie  
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie  
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale  
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive  
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie  
CAMU William-Neurologie  
CANOVAS François-Anatomie  
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion  
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation  
CORBEAU Pierre-Immunologie  
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale  
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation  
DAUVILLIERS Yves-Physiologie  
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  
 DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie  
 DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie  
 DROUPY Stéphane -Urologie  
 DUCROS Anne-Neurologie -  
 FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
 KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence  
 KOENIG Michel-Génétique moléculaire  
 LABAUGE Pierre- Neurologie  
 LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation  
 LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie  
 LECLERCQ Florence-Cardiologie  
 LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire  
 LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire  
 MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire  
 MATECKI Stéfan -Physiologie  
 MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie  
 MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie  
 MORIN Denis-Pédiatrie  
 NAVARRO Francis-Chirurgie générale  
 PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
 PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
 PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
 PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie  
 PUJOL Pascal-Biologie cellulaire  
 PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie  
 QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)  
 SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
 TOUITOU Isabelle-Génétique  
 TRAN Tu-Anh-Pédiatrie  
 VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

#### PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
 BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
 BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie  
 CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire  
 CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
 CAPTIER Guillaume-Anatomie  
 CAYLA Guillaume-Cardiologie  
 CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation  
 COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie  
 COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale  
 COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation  
 DAIEN Vincent-Ophtalmologie  
 DE VOS John-Cytologie et histologie  
 DORANDEU Anne-Médecine légale -  
 DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation  
 FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
 GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie  
 GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie  
 GENEVIEVE David-Génétique  
 GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
 GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -  
 GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie  
 GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale  
 HAYOT Maurice-Physiologie  
 HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie  
 JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie  
 JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence  
 KALFA Nicolas-Chirurgie infantile  
 KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie  
 LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie  
 LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
 LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
 LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
 LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
 LUKAS Cédric-Rhumatologie  
 MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale  
 MORANNE Olivier-Néphrologie  
 MOREL Jacques -Rhumatologie  
 NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
 NOCCA David-Chirurgie digestive  
 PANARO Fabrizio-Chirurgie générale  
 PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie  
 PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie  
 POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
 PRUDHOMME Michel-Anatomie  
 RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
 RIVIER François-Pédiatrie  
 ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques  
 ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion  
 ROUBILLE François-Cardiologie  
 SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation  
 SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie  
 SIRVENT Nicolas-Pédiatrie  
 SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire  
 SULTAN Ariane-Nutrition  
 THOUVENOT Éric-Neurologie  
 THURET Rodolphe-Urologie  
 VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie  
 VILLAIN Max-Ophtalmologie  
 VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
 VINCENT Thierry-Immunologie  
 WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

##### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

##### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire  
 VISIER Laurent - Sociologie, démographie

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

##### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

##### 2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

#### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

DAVID Michel  
 RAMBAUD Jacques

#### **PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine**

BESSIS Didier - Dermato-vénérologie)  
 PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence  
 ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

#### **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

##### **MCU-PH Hors classe**

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique  
 CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
 CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
 FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
 HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
 PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie  
 PUJOL Joseph-Anatomie  
 RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques  
 RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie  
 RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie  
 SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
 STOEBNER Pierre -Dermato-vénérologie

##### **MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
 BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire  
 BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire  
 BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire  
 BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie  
 BRET Caroline -Hématologie biologique  
 COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire  
 GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie  
 GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion  
 GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire  
 LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion

LE QUINTREC Moglie-Néphrologie  
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie  
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire  
PANABIÈRES Catherine-Biologie cellulaire  
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction  
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie  
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie  
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie  
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie  
**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**  
BERTRAND Martin-Anatomie  
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie  
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire  
GOUZI Farès-Physiologie  
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie  
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire  
LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail  
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales  
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**

COSTA David  
FOLCO-LOGNOS Béatrice

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard  
GARCIA Marc  
MILLION Elodie  
PAVAGEAU Sylvain  
REBOUL Marie-Catherine  
SEGURET Pierre

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

##### **Maîtres de Conférences hors classe**

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

##### **Maîtres de Conférences de classe normale**

BECAMEL Carine - Neurosciences  
BERNEX Florence - Physiologie  
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé  
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire  
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire  
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques  
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé  
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé  
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques  
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé  
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques  
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences  
MOUTOT Gilles - Philosophie  
PASSERIEUX Emilie - Physiologie  
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie  
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

#### **PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie  
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
FAILLIE Jean-Luc-  
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique  
HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie  
HERRERO Astrid-Chirurgie générale  
PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie  
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale



## Remerciements

Aux membres de mon jury :

***A Monsieur le Professeur Éric Renard***

Vous avez accepté de juger ce travail et de présider ce jury ; c'est pour moi un grand honneur. Je vous remercie pour le partage de vos connaissances et de votre expérience. Soyez assuré de mon plus grand respect.

***A Monsieur le Professeur Éric Assenat***

Vous avez accepté de siéger à mon jury de thèse et c'est un grand honneur pour moi que vous soyez juge de mon travail. Depuis un an j'admire vos connaissances en RCP RENATEN et votre dévouement pour les patients.

***A Monsieur le Professeur Pierre Olivier Kotzki***

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Soyez assuré de ma plus grande reconnaissance pour votre disponibilité.

***A Monsieur le Docteur Emmanuel Deshayes***

Merci de m'avoir confié ce travail (moi, interne d'endocrinologie), d'avoir accepté de diriger cette thèse, et de m'avoir accompagnée jusqu'au bout de ce projet malgré ta thèse de science. Merci pour ton aide précieuse dans ma formation et pour le partage de ton expérience. Ce fut un plaisir de travailler avec toi.

Et au ***Docteur Marie Claude Eberle***, une invitée prestigieuse. Tu n'es peut-être pas aujourd'hui dans le jury mais c'est comme si pour moi. Je te suis grandement reconnaissante d'avoir lancé l'idée de faire ma thèse dans votre service. J'admire tes compétences qui relient l'endocrinologie à la médecine nucléaire.

A tous ceux qui ont contribué à ma formation :

***Au Dr Odile Dumont***, ta rencontre du tout début m'a donné envie de faire ce métier et trouver la motivation pour réussir le concours de première année.

***A l'équipe d'endocrinologie de Perpignan*** ; où j'ai passé un excellent premier stage d'internat, je ne l'oublierai jamais.

Merci au Dr Céline EID, attentionnée et passionnée par l'endocrinologie (on se croise au congrès de la SFE !), au Dr Amina Radaoui, super assistante toujours de bonne humeur (n'ayant pas changé 2 ans plus tard !), au Dr Nelly Mortineira, souriante et pleine d'originalité et au Dr Benichou chef de service extravagante. Merci aux infirmières, aides-soignantes et secrétaires, hyper compétentes, humaines et toujours à l'écoute.

***A l'équipe de neurologie du CHU de Nîmes*** ; une super ambiance avec des médecins incroyables autant humains qu'experts. J'ai beaucoup appris avec vous y compris les ponctions lombaires ! Un merci particulier au Dr Dimitri Renard pour lequel j'ai un grand respect, super neurologue mais aussi bon cycliste ! Merci aussi au Dr Stéphane Bouly, super chef intendant, au Dr Thouvenot, super futur chef, au Dr Anne Le Floch pleine d'empathie pour ses patients, au Dr Anne Wacogne qui attendait un heureux événement et au Dr Giannavi Castelnovo, neurologue ultra compétent mais peu bavard (pourtant italien !). Grâce à vous, j'ai su reconnaître un MELAS.

**A l'équipe d'endocrinologie du CHU de Nîmes** ; pleine d'énergie avec une réelle volonté de formation. Un grand merci au Dr Olivier Gilly, avec qui j'ai eu l'honneur de faire mon mémoire de DES. Très compétent mais toujours modeste !

**A l'équipe de médecine interne de Béziers** ; merveilleux semestre intense autant en formation qu'en bonne humeur. Un merci tout spécial pour le Dr Fabrice Borlot, un modeste génie au grand cœur et au Dr Georges Le Falher, toujours prêt à traiter la chtouille ou bien faire une roue ! Sans oublier Dr Soumicha Hantaz, Dr Eric Oziol, Dr Bernard Simorre et Dr Emeline Mennesson.

**Au Dr Isabelle Raingeard**, pour ses connaissances en endocrinologie et sa chef de clinique **Dr Emmanuelle Gall**, honnête et efficace. Merci aux infirmière d'hospit' de semaine pour la chaleureuse ambiance que j'ai connu à vos côtés. Merci au secrétaires.

**A l'excellent service d'endocrinologie du CHU de Grenoble** avec le Pr Chabre pour qui j'ai un immense respect et une grande admiration pour vos connaissances hors du commun dans le monde de l'endocrinologie. Un super inter CHU au pays des montagnes et de l'hypophyse ! Merci aux infirmières et secrétaires du service pour votre accueil.

Merci au **Dr Sandra Larcher**, chef de clinique du service, une amie désormais. En espérant te revoir à Noël avec le petit bout de chou.

**A l'équipe de médecine nucléaire de l'ICM**, sans qui je n'aurai jamais fait cette thèse. Un service à part tant sur le plan géographique que sur le plan professionnel. Merci au Dr Sophie Guillemard pour ta gentillesse et merci au Dr Matthieu Larradet pour ta bonne humeur ainsi que ta pédagogie. Merci au manip radio tous super (Bernadette, Julien, Louise, Geoffrey, Sylvain, Hélène, Sandra, Mélanie et Cécile), aux secrétaires (Marie Cécile, Stéphanie et Marion) et à Rodolphe, pour votre générosité.

**A Lore Santoro**, la physicienne du service en partie à l'origine du projet de dosimétrie, d'une grande douceur et d'une efficacité redoutable.

Merci au Dr Christine Espitalier et au Dr Guillaume Laffargue pour m'avoir permis de faire le DU d'échographie.

**À toute l'équipe de la clinique Saint Roch** : Dr Mathieu Sardinoux, Élise Dutertre et Anne Chalançon ; merci à vous trois pour votre accueil, et votre bonne humeur.

J'ai passé un super dernier stage avec vous tous. Merci à Christine, super secrétaire qui m'a permis d'avoir mon Tgv et mon téléphone !

A tous mes super co-internes :

**Laurie**, ma première co-interne, merci pour ta générosité et ta bonne humeur. A bientôt j'espère.

**Team Apart City Perpignan** ; Agathe, Omar, Coralie, Lucie, Louise Anne, Charlotte.....avec qui j'ai passé de bons moments durant mon premier semestre. Je suis ravie d'avoir garder contact avec certains d'entre vous. Bon vent Agathe et vive la Bretagne !

**Sarah, Perrine, Sylvain Axel et Mélissa** ; l'équipe TOP Neuro, que de bons souvenirs partagés ensemble.

**Laurene, Cédric et Coralie**, grâce à qui le stage de médecine interne fut rempli de bonheur et fou rires !

**Lucie, Sarah, Jeanne** ; toutes futures endocrinologues en herbes. Merci pour vos bons conseils et votre douceur.

**Marina**, ma super binôme de MME, une interne au grand cœur. C'est un grand plaisir de poursuivre cette amitié.

**Mathieu**, encore merci pour les chocolatinés !

**Sophie**, ma discrète mais attentionnée coloc de Doumergue. J'espère que tu trouveras enfin ta voie.

**Isaure, Ouahida et Vincent**, qui ont illuminés mon semestre d'été 2017. Merci pour votre entraide et votre bienveillance. Des moments inoubliables !

**Manon et Laura** mes supers co-internes de Grenoble (tout est trop bien à Grenoble !). A très bientôt parmi vous (enfin en Savoie à coté) ! **A Johanna** qui était comme ma co-interne !

Merci à **Laurine**, même si tu n'es pas interne c'est pareil, merci pour ton énorme boulot sans que je n'aurai pas pu comprendre ni finir la dosimétrie à temps !! Bonne continuation à Clermont Ferrand.

#### A mes amis (internes ou pas) :

**Flore**, ma meilleure amie d'enfance, avec qui j'ai grandi. J'admire ta douceur et ta gentillesse. Merci d'être venue aujourd'hui.

**Nathalie**, mon amie avec qui je rentrai du collège à pied à côté du vélo ! Depuis nous sommes montées dessus pour des vacances formidables. Merci pour ton accueil sur l'île de la Réunion. Merci pour les footings. Merci pour ton amitié !

**Sophie**, ma rencontre de première année de médecine. Tu es une fille géniale toujours souriante et plein d'entrain. J'ai beaucoup de chances de t'avoir connu.

**Cécile et Diane**, sans qui je n'aurai pas fait de magnifiques voyages depuis le début de médecine.

**Julie, Coline, Laure** (miss potins), **Marine** (merci pour l'hébergement parisien) **et Suzanne**, amies de l'externat avec qui on ouvrira un cabinet multidisciplinaire ! Merci pour les bons moments passés à vos côtés !

**Pauline**, une belle rencontre avec qui j'ai hâte de faire un bout de mon prochain voyage !

#### A ma famille :

**A mes parents**, sans qui je ne serai pas là aujourd'hui. Il n'y a pas assez de mot pour vous exprimer tout mon amour et ma reconnaissance. Je vous remercie du fond du cœur pour avoir été présents notamment durant ces années d'études de médecine pas toujours évidentes qui s'achèvent aujourd'hui. Vous m'êtes d'un grand réconfort. Je vous dois ma réussite et mes valeurs. Merci d'être là pour moi aujourd'hui.

**A Julien, mon merveilleux grand frère**, tu remplis ton rôle tous les jours, toujours là pour m'aider et me soutenir. J'admire ta grande bienveillance et ton courage. Tout est envisageable avec toi. Ne change surtout pas.

**A mamie Dédé**, à qui je pense dès que j'utilise mon stéthoscope, qui aurait été très fière de moi aujourd'hui. **A mamie rose**, qui serait également fière de moi aujourd'hui.

# Sommaire

REMERCIEMENTS .....	5
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES .....	9
LISTE DES ILLUSTRATIONS (TABLEAUX, FIGURES) .....	10
<b>I- INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
A. GENERALITES DES TUMEURS NEUROENDOCRINES.....	11
B. EPIDEMIOLOGIE DES TNE DIGESTIVES.....	11
C. FACTEURS HISTO-PRONOSTIQUES .....	12
D. PRISE EN CHARGE .....	13
E. EMERGENCE DU CONCEPT DE RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE (RIV).....	15
F. EXPERIENCE DU <sup>177</sup> LU DOTATATE .....	16
G. REGLEMENTATION .....	18
<b>II- OBJECTIFS .....</b>	<b>19</b>
<b>III- MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>20</b>
A. POPULATION ET TRAITEMENT .....	20
i. <i>Patients</i> .....	20
ii. <i>Critères d'éligibilité au Lutathera®</i> .....	20
iii. <i>Déroulement du traitement</i> .....	21
B. RECUEIL DE DONNEES.....	21
C. CRITERES DE JUGEMENT .....	21
i. <i>Critères d'efficacité</i> .....	21
ii. <i>Critères de toxicité</i> .....	22
D. DOSIMETRIE.....	22
i. <i>Acquisitions des images et reconstruction</i> .....	22
ii. <i>Contourage</i> .....	23
iii. <i>Calcul de la dose absorbée</i> .....	23
iv. <i>Estimation de la dose totale</i> .....	24
E. TEST STATISTIQUES.....	25
<b>IV- RESULTATS .....</b>	<b>26</b>
A. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION .....	26
B. EFFICACITE.....	29
i. <i>Clinique</i> .....	29
ii. <i>Radiologique</i> .....	29
iii. <i>Biologique</i> .....	30
iv. <i>Métabolique</i> .....	30
v. <i>Devenir</i> .....	30
C. TOXICITE .....	31
i. <i>Clinique</i> .....	31
ii. <i>Biologique</i> .....	32
D. RELATION DOSE EFFET.....	34
i. <i>Efficacité</i> .....	34
ii. <i>Toxicité</i> .....	41
<b>V- DISCUSSION .....</b>	<b>43</b>
<b>VI- CONCLUSION .....</b>	<b>49</b>
<b>VII- BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>50</b>
<b>VIII- ANNEXES .....</b>	<b>53</b>
<b>IX- SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>57</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>59</b>

## Liste des abréviations utilisées

**ALAT** : ALanine AminoTransférase  
**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
**ASAT** : ASpartate AminoTransférase  
**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu  
**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation  
**CTCAE** : Common Terminology Criteria for Adverse Events  
**FFIP** : Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique  
**GTE** : Groupe d'études des Tumeurs neuro-Endocrines  
**HTA** : HyperTension Artérielle  
**ICM** : Institut de Cancérologie de Montpellier  
**MIRD**: Medical Internal Radiation Dose  
**NFS**: Numération Formule Sanguine  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**PHRC**: Programme Hospitalier de Recherche Clinique  
**PUT** : Protocole d'Utilisation Thérapeutique  
**RECIST**: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors  
**RENATEN**: Réseau National de Référence pour la prise en charge des Tumeurs neuro-Endocrines  
**RIV** : Radiothérapie Interne Vectorisée  
**SPECT/CT** : Single Photon Emission Computed Tomography  
**SSA** : SomatoStatine Analog (analogue de la somatostatine)  
**SWOG** : South West Oncology Group  
**TDM** : TomoDensitoMétrie  
**TEP** : Tomographie par Emission de Position  
**TNE ou NNE** : Tumeur Neuro Endocrine ou Néoplasme Neuro Endocrine

## Liste des illustrations (tableaux, figures)

Tableau 1 Classification OMS 2017 .....	12
Tableau 2 Classification TNM (8ème version UICC 2017). .....	13
Tableau 3 Algorithme de prise en charge des TNE métastatiques bien différenciés (grade 1 et 2) progressives non résecables de l'appareil digestif. ( <i>Thésaurus nationale oncologie digestive octobre 2017</i> ).....	14
Tableau 4 Score de Krenning.....	15
Tableau 5 Caractéristiques physiques des isotopes utilisés.....	16
Tableau 6 : Caractéristiques de la population.....	26
Tableau 7 : Traitements systémiques antérieurs au Lutathera® .....	28
Tableau 8 Devenir de la cohorte .....	30
Tableau 9 Tolérance clinique.....	31
Tableau 10 : Hémato-toxicité .....	32
Tableau 11 : Index de corrélation dose/effet en matière d'efficacité .....	37
Tableau 12 : Statistiques dose effet cure 1 et 2.....	40
Tableau 13 : Réponse RECIST avec <sup>177</sup> Lu DOTATATE .....	44
Figure 1 : Evolution de l'incidence des TNE digestives.....	11
Figure 2 Courbe de survie sans progression (étude Netter I (23)).....	17
Figure 3 : Coefficient de recouvrement sur fond chaud. ....	23
Figure 4 Localisation des métastases au début du traitement .....	27
Figure 5 Lignes thérapeutiques .....	28
Figure 6 : Evolution des symptômes cliniques .....	29
Figure 7 Evolution de la chromogranine A.....	30
Figure 8 : Evolution de la clairance rénale CKD-EPI au cours du traitement .....	32
Figure 9 Evolution du taux de leucocytes.....	33
Figure 10 : Evolution du taux moyen de lymphocytes .....	33
Figure 11 : Dose cure 1 et cure 2 pour chaque lésion (n 45).....	34
Figure 12 : Evolution de la dose absorbée au cours du Lutathera (n 29).....	35
Figure 13 : Répartition de la dose aux lésions (A cure 1 ; B cure 2 ; C 4 cures).....	36
Figure 14 : Dose absorbée cure 1 en fonction du Krenning initial .....	36
Figure 15 : Différence entre la variation de taille et de volume pour chaque lésion (n 50) entre baseline et 3 mois post thérapeutique.....	37
Figure 16 : Relation dose absorbée totale/ variation volume (n 29) .....	38
Figure 17 : Relation dose cure 1/variation de taille pour les lésions Krenning 4 (n 18). ....	38
Figure 18 : Relation dose /RECIST (A cure 1 ; B dose totale).....	39
Figure 19 : Relation dose effet par lésion en termes de taille .....	39
Figure 20 : Relation dose effet (Ki)	
Figure 21 : Relation dose effet (Grade) .....	40
Figure 22 : Dose moyenne absorbée cure 1 (T1) et cure 2 (T2) en fonction de l'organe.....	41
Figure 23 : Relation dose/effet sur le plan rénale (A en fonction du poids ; B en fonction de fonction rénale initiale) .....	41
Figure 24 : Relation dose effet sur toxicité rénale .....	42
Figure 25 : Dosimétrie à la moelle osseuse.....	42
Figure 26 Graphique étude NETTER sur évolution de la fonction rénale (23) .....	45

## I- Introduction

### a. Généralités des tumeurs neuroendocrines

Les tumeurs neuro-endocrines (TNE) ou néoplasmes neuroendocrines (NNE) forment un groupe de tumeurs hétérogènes composées de cellules endocrines productrices de peptides ou d'amines et d'origine épithéliales.

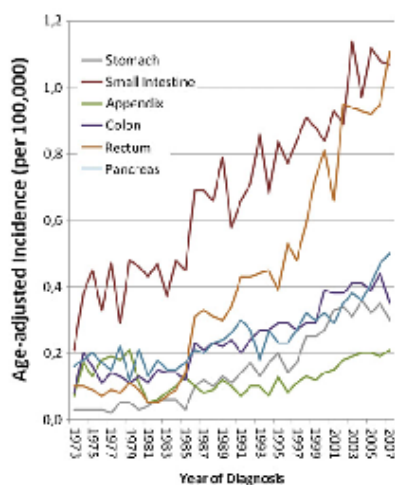
Ces cellules sont ubiquitaires dans l'organisme pouvant se développer au sein des glandes endocrines (hypophyse, parathyroïde, médullo-surrénale, des organes contenant des composants du «système endocrinien diffus» (bronches, tube digestif, pancréas, oreille moyenne, ...) ou des organes ne contenant pas de population identifiable de cellules endocrines résidentes (thymus, rein, vessie, ...). Ces tumeurs sont dites fonctionnelles lorsqu'elles sont responsables de sécrétions hormonales se traduisant par des symptômes cliniques très variés. Les TNE peuvent rester « silencieuses » sur le plan clinique pendant des années, retardant ainsi leur diagnostic pour un grand nombre de patients.

### b. Epidémiologie des TNE digestives

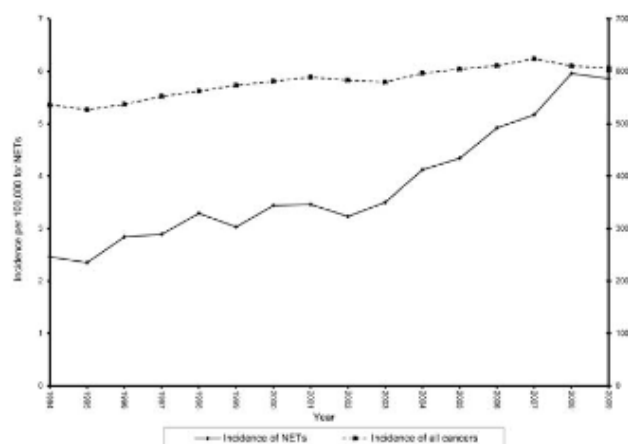
Les TNE digestives sont des tumeurs rares, représentant environ 1% des cancers digestifs français(1). En France en 2004 leur incidence était d'environ 1/100 000 (2). Bien qu'ayant un taux d'incidence faible, ce sont des tumeurs fréquentes en matière de prévalence, du fait de leur relative longue survie, et sont le deuxième cancer le plus prévalent après le cancer colorectal(3).

Depuis les années 1990, on constate une augmentation de l'incidence des TNE bien différenciées, en partie liée à une amélioration des techniques médicales (4,5) (figure 1).

Figure 1 : Evolution de l'incidence des TNE digestives



Lawrence et al. *Endocrinol Metab Clin* 2011



Hallet J et al. *Cancer* 2014

En France, sur 2105 TNE digestives recensées par le Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE), on notait une prédominance des TNE du duodénum/pancréas (49%) puis du jéjunum/iléon (27%).

Seules 20% sont peu différenciées avec une prédominance des TNE de l'œsophage puis du pancréas(6). Plus de ¾ des TNE digestives sont non fonctionnelles.

Environ la moitié sont découvertes au stade métastatique avec une localisation hépatique dans 50 à 75% des cas (7,8). Cependant, la proportion de patients métastatiques au diagnostic décroît (4).

L'âge moyen de découverte est de 60ans avec un sex ratio 1.

### c. Facteurs histo-pronostiques

L'analyse anatomo-pathologique est essentielle.

En plus d'affirmer le diagnostic, elle permet de déterminer les facteurs histo-pronostiques basés sur la classification de l'OMS. Celle-ci repose sur le degré de différenciation cellulaire (morphologie) et le grade tumoral (prolifération évaluée par le Ki67et/ou l'indice mitotique). La classification OMS a été mise à jour pour la localisation pancréatique en 2017 mais vaut également pour les autres localisations digestives (9). Au sein des TNE bien différenciées, un groupe de grade 3 a été ajouté (tableau 1) (10,11).

Le grade histologique est le marqueur pronostique le plus puissant. En effet les taux de survie relative à cinq ans sont de 4,5 % pour les tumeurs peu différenciées contre plus de 55 % pour les TNE bien différenciées (7).

Tableau 1 Classification OMS 2017

	<b>TNE Grade 1 (G1)</b>	<b>TNE Grade 2 (G2)</b>	<b>TNE Grade 3 (G3)</b>	<b>Carcinome neuroendocrine (petite ou grande cellules)</b>	<b>Tumeurs mixte neuroendocrine/ non neuroendocrine (MiNEN)</b>
<b>Différenciation</b>	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Peu différenciées	Mixte
<b>Ki 67</b>	< 3%	3 à 20%	>20%	> 20%	-
<b>Index mitotique*</b>	< 2mitoses	2 à 20 mitoses	>20 mitoses	> 20 mitoses	-

\*moyenne sur 10 champs à fort grossissement



Le deuxième facteur pronostique est la classification TNM, actualisée aussi en 2017.

Tableau 2 Classification TNM (8ème version UICC 2017).

TNM UICC 2017, 8 <sup>ème</sup> Edition, d'après [UICC 2017]						
	Estomac	Ampoule de Vater, Duodénum	Intestin grêle (jéjunum, iléon)	Pancréas	Appendice	Côlon-rectum
<b>TX</b>	Tumeur non évaluable					
<b>T0</b>	Pas de tumeur identifiable					
<b>T1</b>	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T≤1 cm (T duodénale) T≤1 cm et confinée au sphincter d'Oddi (T ampullaire)	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T limitée au pancréas*, <2 cm	T≤2 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a: <1 cm, T1b: 1-2 cm)
<b>T2</b>	T envahit musculéuse ou T>1 cm	T envahit musculéuse ou T>1 cm (T duodénale) T infiltre la sous-muqueuse ou la musculéuse duodénale	T envahit musculéuse ou T>1 cm	T limitée au pancréas* , 2-4 cm	T >2-4 cm	T envahit musculéuse ou T>2 cm avec invasion de la muqueuse ou sous-muqueuse
<b>T3</b>	T envahit sous-séreuse	- T envahit pancréas ou tissu adipeux péripancréatique	T envahit la sous-séreuse (respecte la séreuse)	T limitée au pancréas* , >4 cm ; ou envahit duodénum ou cholédoque	T >4 cm ou T infiltre sous-séreuse ou mésoappendice	T envahit sous-séreuse
<b>T4</b>	T envahit le péritoine ou organes / structures adjacents	T envahit péritoine ou d'autres organes	T envahit la séreuse ou autres organes / structures adjacents	T envahit organes adjacents (estomac, rate, colon, surrénale) ou les gros vaisseaux (axe coélique ou artère mésentérique supérieure)	T perfore le péritoine ou infiltre organes adjacents (sauf tube adjacent)	T envahit péritoine ou organes / structures adjacents

Le pronostic au stade non métastatique est excellent avec une survie à 5 ans entre 78 et 93%. Dès le stade M+ du TNM, la survie diminue entre 19 à 38%(3,12).

Dans la population d'Ontario, Hallet trouve une survie globale à 10ans de 17.5% pour les TNE métastatiques dès la découverte versus 68.2% pour les tumeurs non métastatiques (p<0.001) (4).

Les autres paramètres influençant la survie sont la localisation du primitif, la symptomatologie liée à la tumeur et/ou aux sécrétions, le taux de chromogranine A, l'état général et la pente évolutive.

#### d. Prise en charge

La chirurgie est le seul traitement curatif proposé en première intention.

Lorsque la tumeur est non opérable ou bien au stade métastatique, il existe des traitements alternatifs :

-Analogues de la somatostatine (SSA) en première intention. Deux études principales ont montré un effet anti tumoral de ce traitement utilisé également à visée antisécrétoire.

-Etude *PROMID* en 2009 (13), octréotide retard 30mg versus placebo sur 85 patients ayant TNE du grêle bien différenciée métastatique : médiane de survie 14.3 mois dans le groupe octréotide versus 6 mois pour le groupe placebo (Hazard Ratio 0.34 p<0.001).

-Etude *CLARINET* en 2014 (14), lanréotide 120mg versus placebo sur 204 patients avec TNE digestives G1 ou G2 métastatiques ou non opérables : médiane de survie non atteinte pour le groupe lanréotide versus 18 mois pour le groupe placebo (Hazard Ratio 0.47 p<0.001).

-Traitement locorégionaux au niveau hépatique (chimio ou radio embolisation, métastasectomie)

-Chimiothérapie : le schéma de référence est une association comportant de la streptozotocine (avec 5FU ou adriamycine) mais compte tenu de sa toxicité, d'autres chimiothérapies sont recommandées en première intention : dacarzabine/5FU ou temozolomide/capecitabine ou oxaliplatine (schéma FOLFOX ou GEMOX). La chimiothérapie orale par capecitabine et temozolomide a montré une médiane de survie sans progression de 18 mois dans les TNE du pancréas (15).

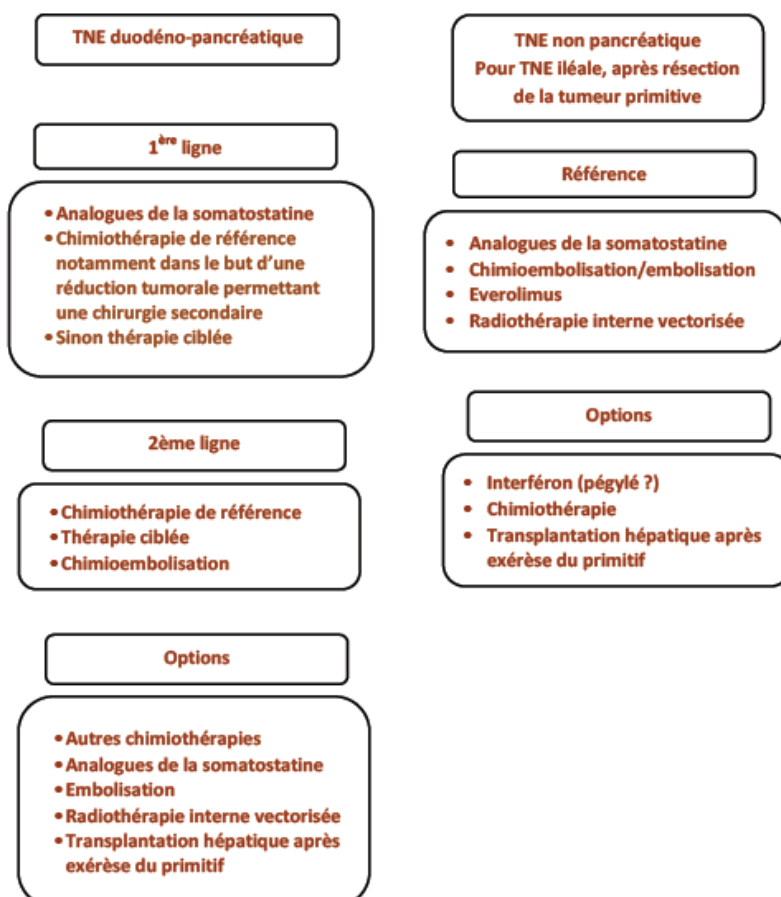
-Thérapies ciblées (famille des inhibiteurs de tyrosine kinase) avec l'everolimus dans toutes les TNE et le sunitinib dans les TNE du pancréas.

Deux études ont montré une amélioration de la survie sans progression **contre placebo** :

-Etude *RADIANT 4* en 2016 (16) : 11 mois pour **everolimus** (n 205) versus 3.9 mois pour placebo (n 97) dans les TNE digestives et thoraciques.

-Etude de *Raymond E et al.* en 2011 (17) : 11.4 mois pour **sunitinib** (n 86) versus 5.5 mois pour placebo (n 85) dans les TNE du pancréas.

Tableau 3 Algorithme de prise en charge des TNE métastatiques bien différenciées (grade 1et 2) progressives non résécables de l'appareil digestif. (*Thésaurus nationale oncologie digestive octobre 2017*)



### e. Emergence du concept de radiothérapie interne vectorisée (RIV)

Les tumeurs neuro endocrines gastro-entéro-pancréatique bien différenciées se caractérisent par l'expression de récepteurs de la somatostatine (en particulier le sous type 2 = SST2). Cela explique l'efficacité anti-tumorale des analogues de la somatostatine.

Cette spécificité a permis l'émergence de la radiothérapie interne vectorisée par analogues de la somatostatine radiomarqués dans les années 1990 à visée diagnostique puis thérapeutique (d'où terme de « théragnostique »). Il se compose **d'un analogue de la somatostatine appelé aussi vecteur, d'un chélateur et d'un isotope radioactif.**

Le premier analogue à visée diagnostique était marqué à l'indium 111 du fait de son rayonnement gamma. Il est toujours utilisé pour le diagnostic positif et le bilan d'extension des TNE ; il s'agit de la scintigraphie à 111 In DTPA octreotide ou 111 In pentétréotide ou Octréoscan®.

On caractérise l'intensité de fixation des lésions par le score de Krenning (tableau 4).

Tableau 4 Score de Krenning

Score de Krenning	0	1	2	3	4
	Pas de fixation	Fixation inférieure à la fixation hépatique	Fixation égale à la fixation hépatique	Fixation supérieure à la fixation hépatique	Fixation supérieure à la fixation splénique

Cet analogue a également été utilisé à visée thérapeutique, car l'indium 111 émet aussi des électrons Auger, avec un résultat modeste expliqué par la faible pénétration de ces électrons (18,19).

A la fin des années 1990 des améliorations de l'analogue et du chélateur (DOTA) ainsi que l'ajout de l'Yttrium 90, émetteur bêta, ont permis l'émergence d'un nouveau produit thérapeutique.

En 2001 les résultats d'une étude de phase II avec 90 Y DOTATOC furent prometteurs avec un taux de réponse entre 24 et 36% (20). La principale limite du traitement est sa toxicité néphrologique (malgré une perfusion d'acides aminés à visée néphroprotectrice) et hématopoïétique chez 43% des patients (21).

Enfin l'analogue de troisième génération est le Lutetium 177 couplé au DOTA et à l'octréotate soit le <sup>177</sup>Lu DOTATATE qui est préféré du <sup>177</sup>Lu-DOTATOC car il possède une très forte affinité pour les récepteurs SST2 (22).

Il est utilisé depuis le début des années 2000 par les Hollandais (notamment à Rotterdam) avec une moindre toxicité rénale et hématopoïétique du fait de ses propriétés physiques plus avantageuses par rapport à l'Yttrium 90 (Tableau 5).

Tableau 5 Caractéristiques physiques des isotopes utilisés.

	Yttrium 90	Lutecium 177
<b>Emission lors désintégration</b>	Beta moins	Beta moins + Gamma
<b>Energie délivrée</b>	2,3 MeV	0.5 MeV ( $\beta$ ) + 0.1 et 0.2MeV ( $\gamma$ )
<b>Parcours dans la matière</b>	12mm	2 mm
<b>Demi-vie</b>	2.7 jours	6.7 jours

#### f. Expérience du $^{177}\text{Lu}$ DOTATATE

L'étude pilote d'efficacité et de tolérance avec le  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE fut menée par Kwekkeboom en 2008 dans le centre de Rotterdam sur 500 TNE gastroentéropancréatiques (22).

Sur le plan de l'efficacité (n 310), 2% était en réponse complète (CR), 27% en réponse partielle (PR), 19% en réponse mineure soit **un taux de réponse objective de 46%**, et la tumeur était stable dans 35% selon les critères radiologiques SWOG. La **médiane de survie** globale était de **46mois**.

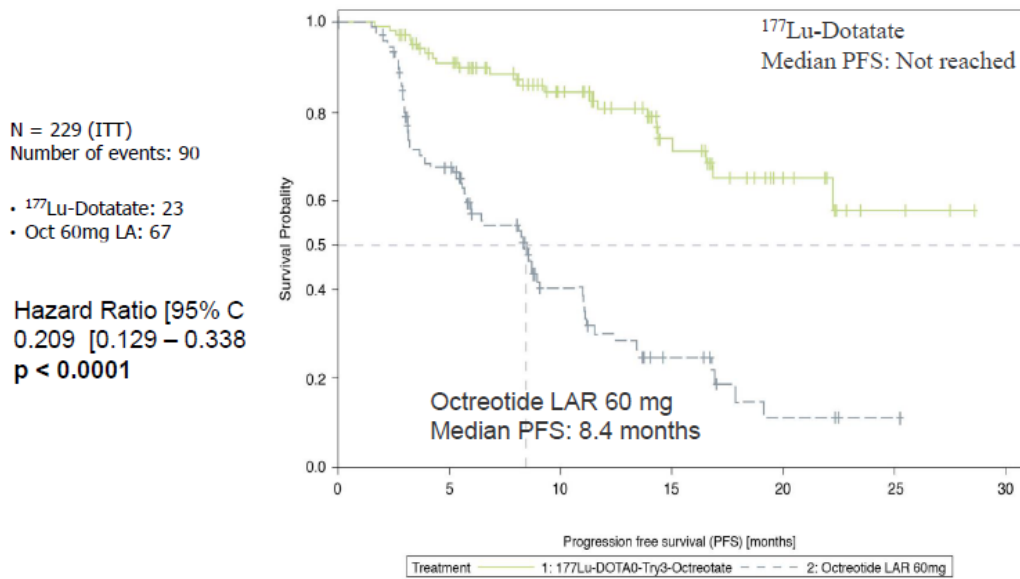
L'étude NETTER en janvier 2017 a permis de confirmer l'efficacité du  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE et sa faible toxicité (23). Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique randomisé en double aveugle comparant  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (7.4GBq toutes les 8 semaines) + analogues de la somatostatine (octréotide LP 30mg toutes les 4 semaines) versus analogue seul (octréotide LP 60mg toutes les 4 semaines) dans le traitement de TNE bien différenciées avancées ou inopérables de l'intestin grêle surexprimant les récepteurs de la somatostatine en scintigraphie planaire (Krenning 2 minimum).

La survie sans progression est définie par le temps entre la randomisation et la progression radiologique selon les critères RECIST ou bien le décès du patient.

Deux cent vingt et un patients ont été randomisés entre septembre 2012 et janvier 2016 dans 41 centres : 111 patients dans le groupe  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE et 110 dans le groupe contrôle.

Dans le groupe  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE la **survie sans progression était estimée à 40 mois versus 8.5mois pour le groupe contrôle ( $p<0.001$ )** lors de l'analyse intermédiaire (figure 2) et un **taux de réponse objective (CR+PR) de 18% versus 3%**.

## Netter 1 phase III:PFS



All progressions centrally confirmed and independently reviewed for eligibility (SAP)

Figure 2 Courbe de survie sans progression (étude Netter I (23))

Sur le plan de la toxicité, elle est hématologique et rénale principalement causée par l'irradiation de ces organes nobles par l'isotope. Néanmoins le lutétium reste le moins toxique du fait d'un trajet court dans la matière (Tableau 5).

L'hémato toxicité se traduit par une cytopénie de grade 3 ou 4 selon CTCAE (*cf Annexe*) chez environ 10% des patients survenant dans les 4 à 8 semaines après la perfusion de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, la plupart du temps réversible (24).

A plus long terme, des syndromes myélodysplasiques ont été observés dans 2.3% des cas et des leucémies aiguës dans 1.3% par Bodei et al(25).

Sur le plan néphrologique, une altération de la fonction rénale est décrite (26,27). Pour limiter cette toxicité rénale, une solution d'acide aminée chargée positivement est administrée permettant de diminuer la dose absorbée par le rein de 20 à 30% en réduisant l'absorption du produit dans le tubule contourné proximal (21).

Ainsi l'activité administrée lors du traitement est majoritairement limitée par ces deux organes.

Un des nombreux avantages du <sup>177</sup>Lu DOTATATE est son émission de photon (rayonnement gamma) permettant de réaliser des images post-thérapeutiques. Cela permet de connaître la biodistribution réelle du radio pharmaceutique dans l'organisme et de réaliser une étude dosimétrique en calculant la dose absorbée aux tumeurs et aux organes à risque (dont la moelle osseuse et les reins).

## g. Réglementation

En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a autorisé la mise à disposition précoce du Lutathera® ([177Lu]-DOTA0-Tyr3-octréotate) dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives (ATUn) depuis le 26 novembre 2013, puis d'une ATU de cohorte (ATUc), accordée le 23 avril 2015. Cette mise à disposition était encadrée par un protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'information (PUT).

Un avis favorable pour une autorisation de mise sur le marché (AMM) du Lutathera® a été émis par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) en juillet 2017. Depuis janvier 2018 les patients sont traités dans le cadre de l'AMM européenne mais avec une restriction de l'HAS et de la commission de transparence pour les TNE du grêle sur la base de l'étude NETTER. Le financement se faisait par un fond dédié : le FFIP (Fonds de financement de l'innovation pharmaceutique).

En juillet 2018, la Haute Autorité de Santé a reconnu le Lutathera® comme un service médical rendu (SMR) modéré soit un niveau ASMR III. Ainsi le traitement est remboursé par la sécurité sociale pour les tumeurs neuroendocrines intestinales (financement sur « la liste en sus » car médicament onéreux : entre 2000 et 7000€ par injection).

Pour les TNE pancréatiques le traitement peut se faire actuellement dans le cadre du PHRC nommé Occlurandom (sunitinib versus Lutathera®) ouvert dans le service (*promoteur : Institut Gustave Roussy villejuif et coordinateur : Dr Eric Baudin*).

## II- Objectifs

Le traitement des tumeurs neuroendocrines digestives métastatiques ou inopérables progressives par  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE est indiqué en deuxième ligne après échec des analogues de la somatostatine.

En France, le protocole préconise quatre injections espacées de deux mois. Cependant le lien entre l'activité injectée, fixe (7.4GBq par cycle), et la dose reçue par les tumeurs et par les organes critiques est propre à chaque patient et à chaque lésion en fonction de la biodistribution.

En radiothérapie interne vectorisée, la dose absorbée est un des paramètres déterminants de l'efficacité thérapeutique et de la survenue d'éventuels effets secondaires.

Certaines équipes se sont intéressées à personnaliser le traitement pour pouvoir obtenir une dose maximale aux lésions tumorales tout en épargnant au maximum les tissus sains.

Plusieurs études ont étudié la relation entre la dose et la toxicité du  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (28–31). A l'inverse il y a très peu de données sur la relation entre la dose absorbée par la tumeur et la réponse tumorale hormis une étude suédoise dans les TNE du pancréas (32) et une étude canadienne toutes TNE confondues (33).

L'objectif de cette étude est d'étudier la relation dose effet en matière d'efficacité et de toxicité rénale et hématologique chez les patients traités par Lutathera® entre 2016 et 2017 à l'Institut de Cancérologie de Montpellier (ICM).

### **III- Matériel et méthodes**

#### **a. Population et traitement**

##### **i. Patients**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée dans le service de médecine nucléaire de l'Institut de Cancérologie de Montpellier incluant tous les patients ayant reçu un traitement par Lutathéra® entre mai 2016 et mai 2018 après validation en RCP RENATEN.

##### **ii. Critères d'éligibilité au Lutathera®**

Les critères clinico-biologiques permettant de bénéficier du traitement étaient les suivants :

- adulte en bon état général (OMS 0 ou 1) présentant
- une tumeur neuroendocrine gastroentéropancréatique (TNE -GEP) inopérable ou métastatique,
- progressive,
- bien différenciée (G1 et G2) soit Ki 67 < 20%
- surexprimant des récepteurs de somatostatine
- avec un échec des traitements par les analogues de la somatostatine.
- l'absence de contre-indications biologiques soit hémoglobine > 8.5g/dl, plaquettes >75G/l, leucocytes>2G/l, TP >70% et albumine >30g/l, bilirubine totale <3N, ASAT<500UI/l, ALAT <300UI/l et clairance de la créatinine >50ml/min pour première cure et >40ml/min pour les trois suivantes.

Les critères d'exclusion étaient :

- l'absence de progression clinique, biologique ou radiologique
- la présence d'une contre-indication biologique

Ainsi avant de débiter le traitement par Lutathera® (maximum 3 mois avant) chacun des patients devait bénéficier :

- d'une imagerie des récepteurs de la somatostatine par scintigraphie Octréoscanner® ou par TEP Gallium pour confirmer leur surexpression dans le tissu tumoral.
- d'un TDM thoraco-abdomino-pelvien injecté pour authentifier la progression radiologique et avoir un scanner de référence.

La poursuite du traitement par analogue de la somatostatine injectable était possible, évaluée au cas par cas en fonction des signes cliniques du patient du fait de leur efficacité sur les signes digestifs des TNE.



### iii. Déroulement du traitement

Le protocole thérapeutique consistait en l'administration intraveineuse d'une activité forfaitaire de 7,4GBq sur 4 cures espacées de 8 semaines ( $\pm$  1 semaine) chacune. Cet intervalle pouvait être augmenté à 16 semaines en cas de toxicité justifiant une adaptation de l'activité injectée (diminuée de moitié).

L'administration concomitante en IV d'une solution d'acides aminés (25g lysine et 25g arginine) débutait 30 minutes avant l'administration de Lutathera® à visée néphroprotectrice.

A noter un changement de solution en novembre 2017 passant d'un volume de 2 litres (PRIMEN®) à un volume de 1 litre d'une préparation magistrale (AMINOACID). Un antiémétique préventif était associé systématiquement avant la perfusion de PRIMEN®.

Une fiche d'information relative au protocole a été remise à chacun des patients. Tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU ont été suivis selon les modalités décrites par le protocole. Les informations médicales ont été recueillies de manière informatisée.

#### b. Recueil de données

Les données suivantes ont été recueillies de manière rétrospective pour chaque patient sur dossier informatique :

- données anthropométriques (âge, sexe, poids)
- cadre réglementaire du traitement (ATU ou AMM)
- antécédent d'HTA et de diabète
- date et mode de découverte de la TNE
- caractéristiques de la TNE (primitifs, stade de découverte, localisation des métastases)
- données histologiques (TNM, grade, Ki 67%)
- traitements antérieurs : chirurgie, analogue de la somatostatine, chimiothérapie, thérapie ciblées, traitement locaux hépatiques (chimio ou radio embolisation, chirurgie)
- examen clinique et paracliniques initiaux (biologie, imagerie standard, imagerie nucléaire)
- pente évolutive en prétraitement sur le plan clinique, biologique et radiologique.

#### c. Critères de jugement

##### i. Critères d'efficacité

Des lésions cibles ont été définies au préalable sur le scanner préthérapeutique pour chaque patient avec un médecin nucléaire du service (Dr Deshayes ou Dr Eberle) : lésion > 10mm fixant à l'Octréoscanner®.

Pour chaque lésion, le diamètre et le volume ont été mesurés sur le scanner injecté (temps artériel ou portal) avant et 3 mois après traitement.

Nous avons retenu le plus grand diamètre pour les lésions d'organe et le plus petit diamètre pour les ganglions ainsi que la mesure du volume fait par contourage avec le logiciel PLANET®.

L'évaluation de la réponse était faite selon les critères RECIST 1.1 (*Annexe*) et non RECIST (sur la diminution du volume et taille des lésions classant en 4 catégories : progression > +20% ; stable entre -5 et +20% ; réponse mineure entre -5 et -30% et réponse partielle > -30%).

D'autre part nous avons évalué le Krenning de chaque lésion cible à la scintigraphie pré-thérapeutique.

## **ii. Critères de toxicité**

Pendant la cure le patient était hospitalisé en chambre plombée ce qui permettait d'évaluer la tolérance clinique immédiate (dans les 24h).

Une consultation en médecine nucléaire un mois après chaque cure était effectuée, visant à recueillir les effets indésirables cliniques pendant l'intercure (grade OMS (*Annexe*), poids, signes généraux, digestifs et cutanées).

Un bilan sanguin avec NFS, ionogramme, créatinine, ALAT, ASAT, albumine, bilirubine et taux de prothrombine, était effectué avant chaque administration, 2 et 6 semaines après chaque perfusion afin de réévaluer le protocole d'injection (activité délivrée, intervalle entre les perfusions, nombre de perfusion). La fonction rénale était évaluée par le calcul du débit de filtration glomérulaire par l'équation CKD-EPI.

La toxicité aiguë et subaiguë du traitement était évaluée en grade selon les critères CTCAE 4.03 (*Annexe*). Une toxicité clinique ou biologique était retenue dès que le symptôme/taux avait été présent au moins une fois au cours du traitement et le grade le plus péjoratif était retenu.

## **d. Dosimétrie**

### **i. Acquisitions des images et reconstruction**

Toutes les acquisitions ont été effectuées sur SPECT/CT (gamma camera couplée au scanner) Discovery NM CT 670 de General Electric (GE) du service.

Pour la cure 1 et 2, un SPECT/CT était fait 4 h (J0), 24 h (J1), 72 h (J3) et 192 h (J8) après l'injection de <sup>177</sup>LuDOTATATE pour permettre la dosimétrie. Une imagerie scintigraphique du corps entier était faite également à 72h (*Annexe*).

Pour la cure 3 et 4, le SPECT/CT était fait uniquement à 24h.

Le TDM du J0 avait une meilleure résolution tandis que les autres TDM étaient « low dose ».

La reconstruction était faite sur la console Xeleris (version 2.0; GE Healthcare).

## ii. Contourage

Pour les organes à risque, les reins et le foie étaient contourés sur le scanner du SPECT/CT de J0 à l'aide de PLANET Dose® puis recalés et propagés sur les 4 temps.

Quant à la moelle osseuse(MO) il a été décidé de contourer uniquement la moelle osseuse des vertèbres L2, L3 et L4 également sur PLANET Dose® qui correspond à 6.7% de la masse totale de la MO d'après Ferrer et al.(34)

Pour effectuer la dosimétrie des lésions cibles, le contourage était fait en mode fonctionnel sur PLANET Dose® en prenant 40% du maximum de fixation.

En médecine nucléaire, la quantification de la radioactivité présente dans des structures de petite taille (< 2 à 3 fois la résolution spatiale du détecteur) est limitée par l'effet de volume partiel. Ce dernier induit une sous-estimation locale de l'intensité lors de la détection du signal. Ce phénomène a un plus fort impact sur les tumeurs de petite taille engendrant une quantification erronée de celle-ci. Il est donc nécessaire de corriger l'intensité de la fixation dans les lésions de petites tailles par des facteurs appelés « coefficient de recouvrement », préalablement déterminés sur fantôme

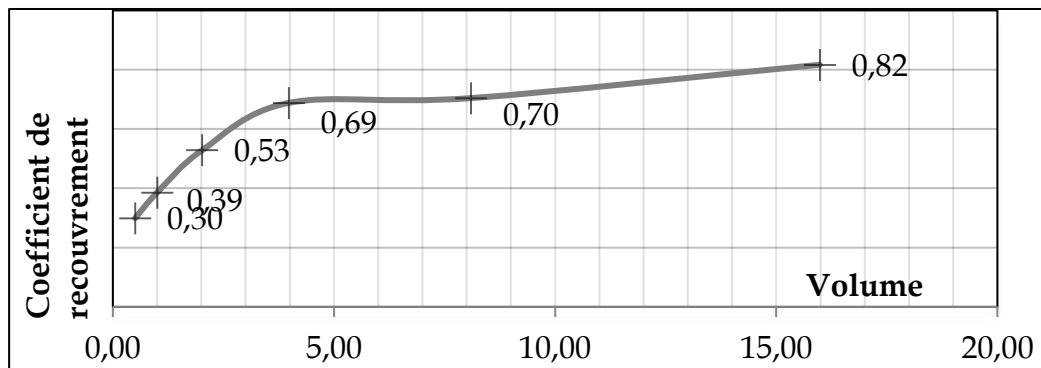


Figure 3 : Coefficient de recouvrement sur fond chaud.

## iii. Calcul de la dose absorbée

Afin d'évaluer la dose délivrée au patient en médecine nucléaire, une méthodologie a été proposée par le comité MIRD (Medical Internal Radiation Dose). Cette méthodologie classe les organes du corps humain en 2 catégories : les organes cibles et les organes sources. Un organe peut à la fois être une cible et une source. Le dépôt de dose absorbée, calculé au niveau d'un organe cible, dépend directement des organes sources c'est-à-dire des organes fixant le radiopharmaceutique.

La dose absorbée dans un organe cible est calculée de la manière suivante dans le MIRD Pamphlet 21 (35)

$$D_{cible} = \sum_{sources} \tilde{A}_{source} \times S_{cible \leftarrow source}$$

$D_{cible}$  = dose absorbée par l'organe cible (en Gy)

$\tilde{A}_{source}$  = activité cumulée dans l'organe source (en Bq.s)

$S$  = facteur  $S$  qui est la dose absorbée par unité d'activité cumulée (en Gy/Bq.s)

L'intensité de fixation dans les organes est relevée en coups/s puis convertie en activité (MBq) à l'aide d'un facteur de calibration intégré dans le logiciel de dosimétrie.

La dose absorbée moyenne a été calculée pour les organes à risque et les tumeurs via l'approche du dépôt local de dose (LDM) qui se rapproche de la dosimétrie voxélisée mais à une échelle légèrement plus grande que celle du voxel.

Dans le LDM, la cible et la source sont au même endroit (voxel ou ensemble de voxel), l'énergie est déposée localement. La dose absorbée est calculée en multipliant la concentration d'activité à cet endroit par un facteur scalaire constant ce qui permet une conversion directe de l'énergie déposée dans ce volume en dose absorbée.

Dans tous les cas pour le Lutathera®, on réalise une dosimétrie à l'échelle du voxel mais on intègre au niveau de l'organe ou de la tumeur ce qui donne des doses moyennes absorbées.

Pour le calcul de dose, nous avons utilisé PLANET Dose®, un logiciel de dosimétrie 3D commercialisé par la société Dosisoft, en développement pour le lutétium 177 (validé pour l'Yttrium 90).

Pour la moelle, le calcul de la dose absorbée a été effectué en utilisant le formalisme du MIRD et donc le facteur S avec un fit mono exponentiel.

Pour le reste des lésions ou organes à risque, les paramètres de calcul choisis sont les suivants : LDM, point T0 à l'origine et fit tri exponentiel avec décroissance physique après le quatrième point (*Annexe*).

#### iv. Estimation de la dose totale

Partant du fait que la dose absorbée aux organes à risque est relativement stable entre les cures (36), la dose totale aux organes à risque est calculée selon la formule suivante :

$$Dose\ totale = \left( \frac{dose\ cure\ 1 + dose\ cure\ 2}{2} \right) \times 4$$

Mais pour les tumeurs, la dose entre 2 cures peut fortement varier et donc la formule n'est pas adaptée. Dans la littérature, Ilan et al. (32) propose un calcul de dose à partir de la concentration d'activité dans le SPECT de J1. PLANET Dose® fournit le nombre de coups présent dans la région d'intérêt. C'est cette information qui sera utilisée pour calculer la dose aux cures 3 et 4 dans notre étude.

$$Dose\ cure\ 3\ ou\ 4 = Dose\ cure\ 1 \times \frac{Nb\ coups\ SPECT\ J1\ cure\ 3\ ou\ 4}{Nb\ coups\ SPECT\ J1\ cure\ 1} \times \frac{Volume\ Cure\ 1}{Volume\ Cure\ 3\ ou\ 4}$$

La dose totale sur les 4 cures est alors la somme des doses calculées pour les cures 1 et 2 et estimées pour les cures 3 et 4.

$$Dose\ totale = dose\ cure\ 1 + dose\ cure\ 2 + dose\ cure\ 3 + dose\ cure\ 4$$

### **e. Test statistiques**

La corrélation entre la dose absorbée et l'efficacité et la toxicité a été évaluée par l'index de corrélation de Spearman ( $r_s$ ) du fait de la distribution non normée des données. Il est compris entre -1 et 1 ; la corrélation est d'autant plus forte que la valeur absolue est proche ou égale à 1.

Un test de Student a été effectué afin de comparer deux mesures d'une variable quantitative.

La significativité était retenue pour une p value < 0,05.

## IV- Résultats

### a. Analyse descriptive de la population

Au total, 22 patients consécutifs ont été inclus entre mai 2016 et avril 2018 dont 12 ATU de cohorte, 5 ATU nominatives et 5 AMM.

Les paramètres non dosimétriques ont pu être recueillis pour l'ensemble des patients.

La relation dose effet concernant l'efficacité a pu être évaluée sur 13 patients dont le début du traitement a débuté entre mai 2016 et décembre 2017, permettant l'analyse des scanners de réévaluation 3 mois après la fin du traitement. Quatre patients sont décédés dont 3 en cours de traitement et 1 après le traitement (Tableau 8).

La relation dose effet concernant la toxicité a pu être évaluée sur 21 patients. Une patiente n'a pas eu d'étude dosimétrique pour des raisons d'éloignement géographique.

Les principales caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Caractéristiques de la population

Caractéristiques de la population	Total= 22
Sexe, n (%)	
Homme	16 (73)
Femme	6 (27)
Age, médiane (bornes)	
au diagnostic	56.5 (22-81)
au début du traitement	70 (41-83)
Délai entre traitement et découverte, moyen	8.5 ans
IMC, moyen (bornes)	22.8 (14-47)
HTA, n (%)	8 (36)
Diabète de type 2, n (%)	5 (23)
Mode de découverte, n (%)	
-Syndrome sécrétoire	5 (23)
-Syndrome tumoral	14 (64)
-Autre	3 (14)
Site primitif, n (%)	
-Iléon	16 (73)
-Pancréas	4 (18)
-Rectum	1
-Inconnu	1
Anatomopathologie, n (%)	
-G1	4 (18)
-G2	16 (73)
-G3	1
-NC	1
Stade métastatique à la découverte, n (%)	17 (77)
Traitement antérieur, n (%)	
-Radiothérapie	2 (9)
-Chimiothérapie	11 (50)
-Thérapie ciblée	13 (59)
-Traitement locorégional hépatique	9 (41)

Score de Krenning initial (par lésion), n (%)	
- 2	8 (16)
- 3	20 (40)
- 4	19 (38)

**A la découverte** de la tumeur, les localisations des métastases étaient essentiellement ganglionnaires et/ou hépatiques : 5 patients avaient une atteinte ganglionnaire ou hépatique, 7 avaient les deux, et 1 avait des lésions de carcinose péritonéale (primitif inconnu).

**Au début du traitement**, les localisations métastatiques sont schématisées sur Figure 3.

Parmi les TNE du grêle (n 16) 100% avaient une atteinte ganglionnaire, 94% avaient des métastases hépatiques, 44% au niveau osseux et 38% péritonéale. Les autres localisations étaient la plèvre, l’ovaire, le sein et la surrénale.

Parmi les 4 TNE du pancréas, 3 avaient des métastases hépatiques et 1 ganglionnaires.

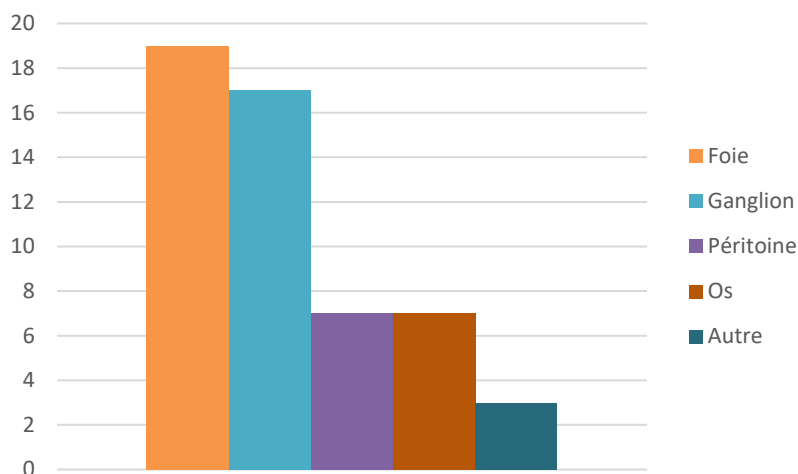


Figure 4 Localisation des métastases au début du traitement

**Sur le plan histologique**, tous les patients avaient des TNE bien différenciées, avec une prédominance de grade 2 (65%). Un patient avait une TNE bien différenciée de grade 3 (Ki67 à 30%).

**Sur le plan thérapeutique**, 11 patients ont bénéficié d’un traitement chirurgical initialement malgré le stade métastatique mais uniquement pour les TNE du grêle afin de traiter le syndrome occlusif ou risque de syndrome de Koenig. A l’inverse, un patient n’était pas métastatique mais inopérable.

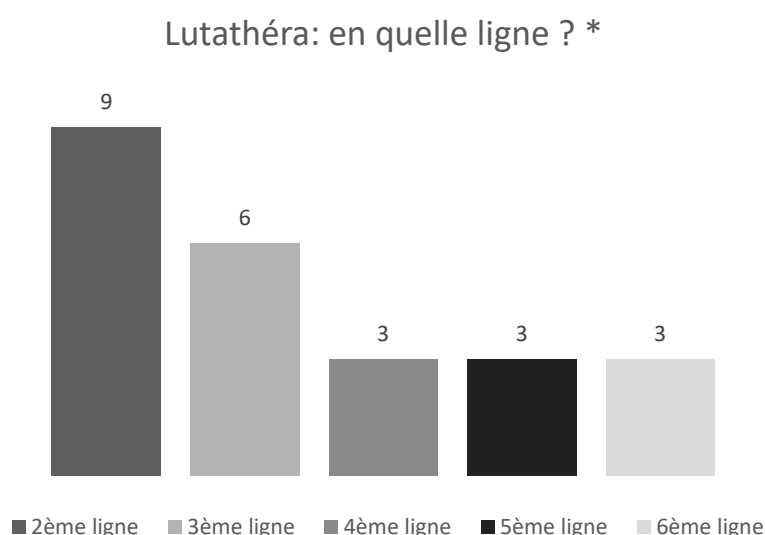
Tous les patients avaient eu un traitement par analogue de la somatostatine (SSA) dans leur prise en charge, indiqué en première intention et nécessaire pour valider la radiothérapie métabolique. 75% des patients ont poursuivi les injections mensuelles de SSA pendant le Lutathéra® (injection faite juste après la perfusion).

La répartition des traitements systémiques est détaillée dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Traitements systémiques antérieurs au Lutathera®

Thérapie ciblée, n (%)	13 (59)
Everolimus	11
Sunitinib	5
Les deux	3
Chimiothérapie systémique, n	11 (50)
Adriamycine-streptozotocine	3
Temodal-Xeloda	3
Folfox	2
5 FU – doxorubicine ou streptocine	2
Etoposide cisplatine	1

Le traitement par radiothérapie métabolique intervient entre la 2ème et 5ème ligne de traitement (moyenne 3) sans compter les traitements locorégionaux notamment au niveau hépatique (chimio ou radioembolisation) ni la chirurgie initiale.



\* ne prend pas en compte les traitements locorégionaux ni la chirurgie initiale.

Figure 5 Lignes thérapeutiques

**Sur le plan évolutif**, au début du traitement par Lutathera®, la majorité des patients avait une progression radiologique RECIST (18/22 soit 82%).

La progression clinique (symptomatologie digestive essentiellement) était présente chez 8 patients (syndrome sécrétoire non contrôlé malgré les SSA en sous cutanée).

On notait une élévation de la chromogranine A pré Lutathéra® chez 8 patients mais cette donnée était manquante pour 3 patients.

Au total 10/22 (45%) avaient une progression d'au moins 2 critères. Tous les patients avaient une progression radiologique et/ou clinique et/ou biologique.



## b. Efficacité

### i. Clinique

Tous les patients qui présentaient une progression clinique ont eu un bénéfice du traitement (amélioration, régression ou stabilisation).

Au début de la RIV, 12 patients (54%) présentaient des douleurs abdominales, 15 (68%) avaient des diarrhées et 6 (27%) avaient des flushes.

La Figure 6 présente l'évolution de ces symptômes à la fin du Luthatéra® (évaluée lors de la consultation un mois après la dernière cure). Parmi les 12 patients qui ont eu une amélioration des diarrhées, 7 d'entre eux soit 58% ont vu leur transit se normaliser.

Au total, 80% (12/15) des patients ont eu un bénéfice sur le plan digestif.

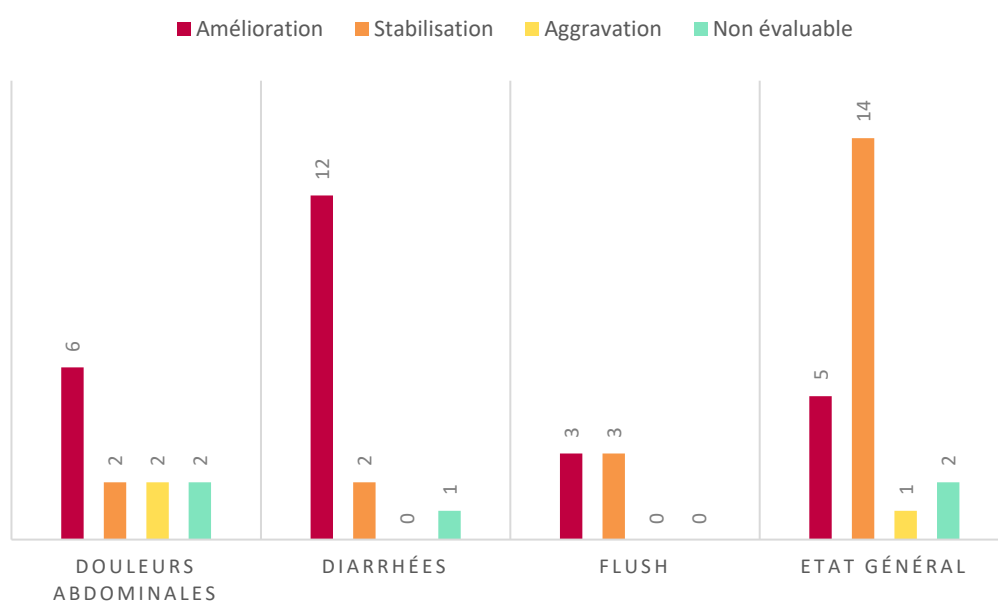


Figure 6 : Evolution des symptômes cliniques

### ii. Radiologique

Aucun patient n'a dû interrompre le traitement par Lutathera® pour cause de progression radiologique.

Sur 14 patients, le TDM post thérapeutique à 3 mois montre une stabilité RECIST pour 12 patients (86%) et une réponse partielle pour 2 patients, qui par ailleurs présentaient une progression pour 12 d'entre eux avant la RIV. Si on prend la totalité des patients à 3 mois de la fin du traitement, 12/18 sont stables (60%), 2 ont une réponse partielle (10%) et 4 ont progressé incluant les décès (20%).

Nous avons constaté de manière intéressante, la transformation nécrotique de plusieurs volumineuses lésions hépatiques sur le scanner avec un aspect hétérogène et l'absence de rehaussement après injection de produit de contraste.

Nous n'avons pas trouvé de lien entre la réponse RECIST et la ligne thérapeutique.

### iii. Biologique

Avant le Lutathera®, le taux de chromogranine A médian était de 207ng/ml avec des extrêmes larges entre 48 et 43000ng/ml. L'évolution était également variable 3 mois après le Lutathera® avec une valeur médiane à 185ng/ml variant entre 30 et 715ng/ml (figure 5). Cette variation n'était pas statistiquement significative (p 0.31).

Le dosage de 5HIAA urinaires était très peu réalisé.

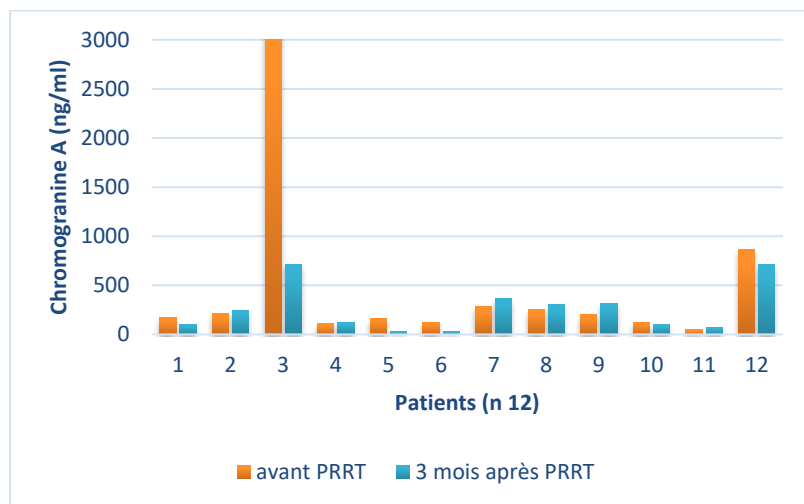


Figure 7 Evolution de la chromogranine A

### iv. Métabolique

La réponse n'a pas été examinées correctement du fait d'un nombre trop faible de patients (n 5) ayant bénéficié d'un Octréoscanner® après la thérapie.

### v. Devenir

Au total voici un tableau résumant l'état des patients à la date des dernières nouvelles (DDN). Les 4 décès sont imputables à l'évolution de la maladie métastatique et non liés à une toxicité de la RIV.

Tableau 8 Devenir de la cohorte

Patient N°	Date de dernière cure	Délai entre fin du traitement et DDN# (mois)	Evolution	Précisions
1	15/11/2016	21	Stable	Sous SSA*
2	21/06/2016	1	Décès après 1 <sup>ère</sup> cure	Cause du décès : évolution de la TNE
3	30/08/2016	2	Décès après 2 <sup>ème</sup> cure	Cause du décès : évolution de la TNE (défaillance hépatocellulaire)
4	07/03/2017	10	Décès	Progression 6 mois après RIV => reprise chimiothérapie (Temodal/Xeloda)

			10 mois après fin du lutathera	
5	21/03/2017	17	Progression	Progression hépatique 6 mois après RIV => reprise chimiothérapie FOLFOX puis FOLFIRI
6	23/05/2017	12	Stable	Aucun traitement
7	04/07/2017	10	Stable	Reprise SSA*
8	24/10/2017	7	Stable	Sous SSA*
9	12/12/2017	8	Stable	Sous SSA*
10	19/06/2018	2	Stable	Sous SSA*
11	09/01/2018	6	Stable	Sous SSA*
12	06/02/2018	5	Stable	Sous SSA* (n'a eu que 3 cures du fait pancytopenie )
13	29/11/2017	8	Progression	A fait que 2 du fait d'une insuffisance rénale. Progression hépatique => sous everolimus arrêté pour insuffisance rénale
14	13/02/2018	3	Décès après 3 <sup>ème</sup> cure	Cause du décès : évolution de la TNE (défaillance hépatocellulaire)
15	15/05/2018	1	Stable	Sous SSA*
16	23/05/2018	3	Stable	Sous SSA*
17	23/05/2018	3	Stable	Sous SSA*
18	19/06/2018	2	Stable	Aucun traitement
19	31/07/2018	-	En attente réévaluation	Sous SSA*
20	31/07/2018	-	En attente réévaluation	Sous SSA*

\*SSA : analogue de la somatostatine ; # date des dernières nouvelles

### c. Toxicité

#### i. Clinique

La tolérance clinique du traitement fut excellente (détail dans le tableau 7) ; on retient essentiellement une asthénie modérée après chaque cure, et des signes digestifs pendant la perfusion (nausées, vomissements et diarrhées). Aucune crise sérotoninergique n'a été constatée notamment chez les patients ayant une TNE fonctionnelle.

On peut retenir également un zona chez une patiente, une bronchite virale chez un autre patient.

Il n'a eu aucun effet indésirable grave (grade 3 ou 4 de CTCAE).

Tableau 9 Tolérance clinique.

Effets indésirables	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total sur 22	Pourcentage
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
-Nausées	9	5	0	0	14	64%
-Vomissement	4	1	0	0	5	23%
<b>Troubles généraux</b>						
-Asthénie	14	6	0	0	21	91%

-Alopécie	7	0	0	0	7	32%
Œdèmes de membres inférieurs	3	0	0	0	3	14%
Flushes	5	0	0	0	5	23%
Sècheresse cutanées (avec prurit = grade2)	1	4	0	0	5	23%

## ii. Biologique

### 1. Rénale

La toxicité rénale fut quasi nulle avec une perte moyenne de 4 points de clairance entre le début et la fin du traitement. Aucun patient n'a changé de catégorie de clairance après le traitement. De manière plus précise, les fluctuations restent mineures autant sur l'ensemble des patients que de manière individuelle.

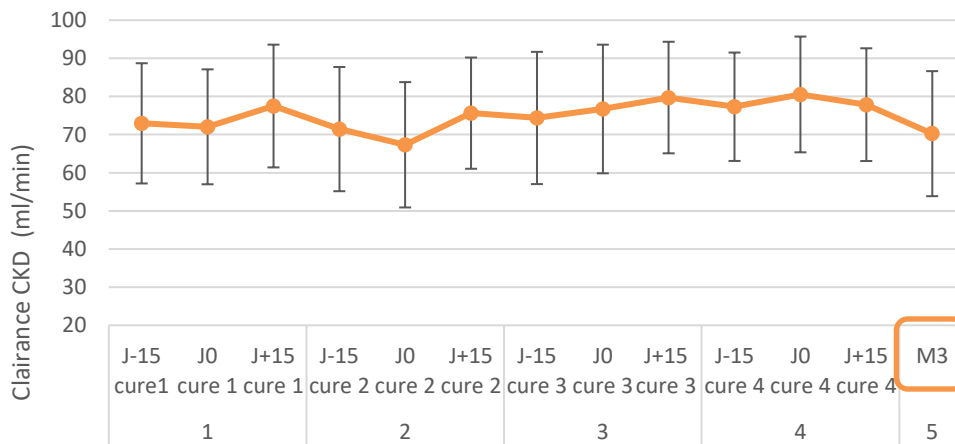


Figure 8 : Evolution de la clairance rénale CKD-EPI au cours du traitement

Deux patients ont présenté une insuffisance rénale aigue d'origine obstructive par l'envahissement ganglionnaire rétropéritonéal, justifiant une dérivation ou un changement par sonde JJ, ayant permis une amélioration de la fonction rénale.

Le premier patient a dû interrompre le traitement du fait d'une clairance >40ml/min et l'autre patient a bénéficié d'une baisse de l'activité délivrée avec un intervalle plus long de la cure suivante.

### 2. Hématologique

Les effets hémato-toxiques sont résumés dans le tableau sous-jacent.

Tableau 10 : Hémato-toxicité

Toxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total sur 22	Pourcentage	Total de Grade 3/4 (n; %)
Anémie	2	1	0	0	3	14%	0
Leucopénie	9	4	0	0	13	59%	0

<b>Neutropénie</b>	8	3	0	0	11	50%	0
<b>Lymphopénie</b>	6	9	7	0	22	100%	7 (32)
<b>Monocytopénie</b>	2	0	0	0	2	9%	0
<b>Thrombopénie</b>	3	1	0	0	4	18%	0

On observe une baisse du taux de leucocytes (Fig. 9). A 3 mois le taux de leucocytes est globalement stable avec une valeur moyenne de 4.05G/l.

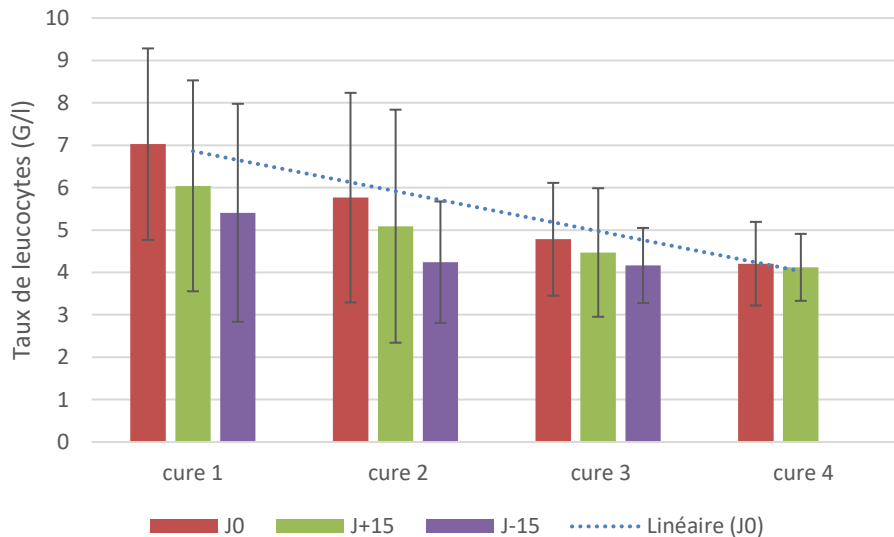


Figure 9 Evolution du taux de leucocytes

Celle-ci est causée principalement par la diminution des lymphocytes. En effet, elle était constante et parfois profonde avec une toxicité de grade 3 pour 7 patients (32%). Six de ces 7 patients avaient un taux de lymphocytes < 1.5G/l avant le traitement.

Dans 2/3 des cas, cette toxicité apparaissait après au moins 2 cures avec un nadir 15 jours après l'injection puis une remontée du taux au bilan 6 semaines après l'injection sans jamais revenir au taux basal.

Sur le bilan 3 mois après la fin du traitement, le taux de lymphocytes remonte pour 80% des patients (Fig.10).

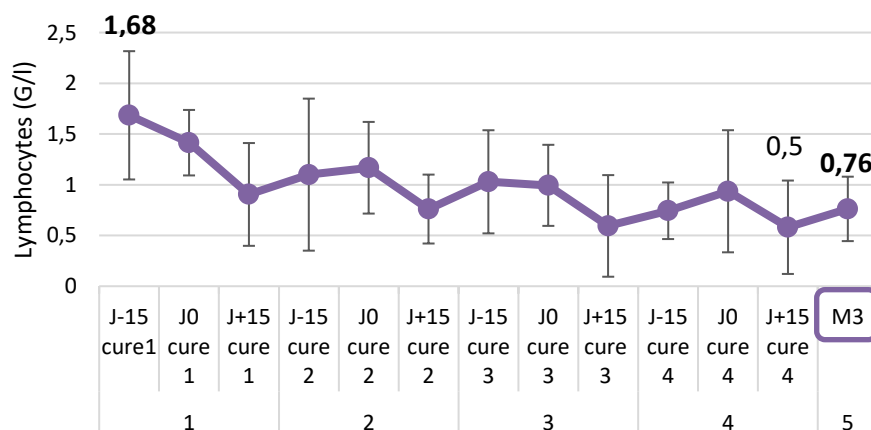


Figure 10 : Evolution du taux moyen de lymphocytes

Le taux moyen des polynucléaires neutrophiles a diminué modérément (de 4.1G/l à 2.9G/l) sans retentissement clinique notamment infectieux (*Annexe*). Le taux des monocytes est resté stable. Les lignées érythrocytaire et plaquettaire n'ont pas été perturbées de manière significative. Aucun lien n'a été mis en évidence entre la toxicité hématologique et le nombre de traitement systémique au préalable ( $r_s$  0.04 p 0.85).

### 3. Autre

Sur le plan hépatique, il n'y a pas eu de toxicité notable malgré la dose reçue parfois élevée due aux métastases hépatiques (*Annexe*).

#### d. Relation dose effet

##### i. Efficacité

Treize patients ont bénéficié de l'étude dosimétrique. Pour chaque patient, entre 1 et 6 lésions cibles ont été prédéfinies. Douze patients ont eu un traitement complet avec 4 cures et un patient a eu 3 cures.

La dose absorbée médiane par lésions cibles lors de la première cure de Lutathéra® était de 39.4 Gy, et de 29.2Gy pour la deuxième cure (Fig. 11). Cette différence est statistiquement significative ( $p < 0.00002$ ).

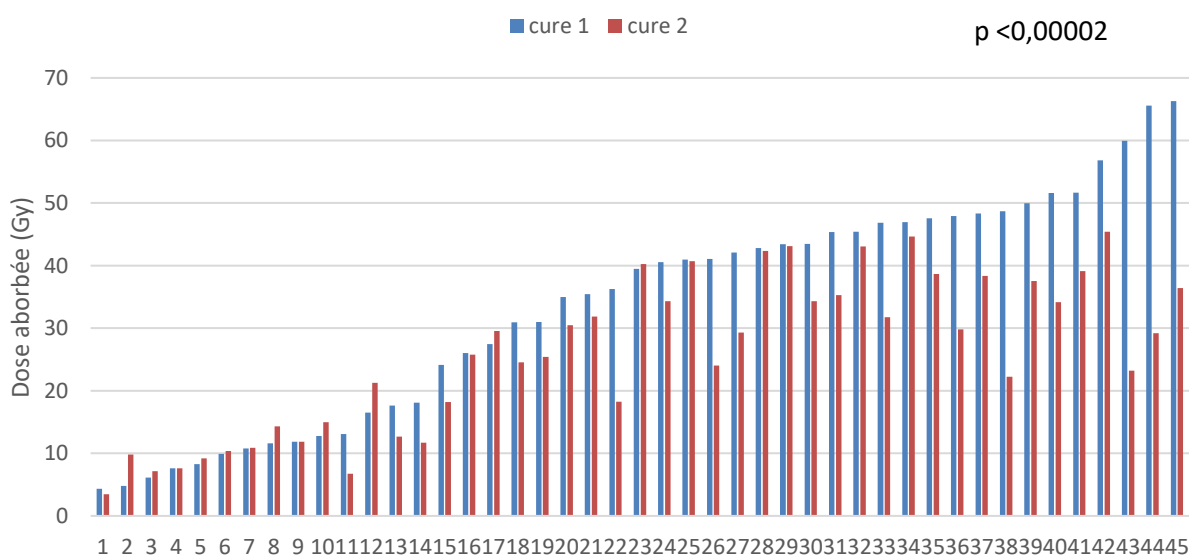
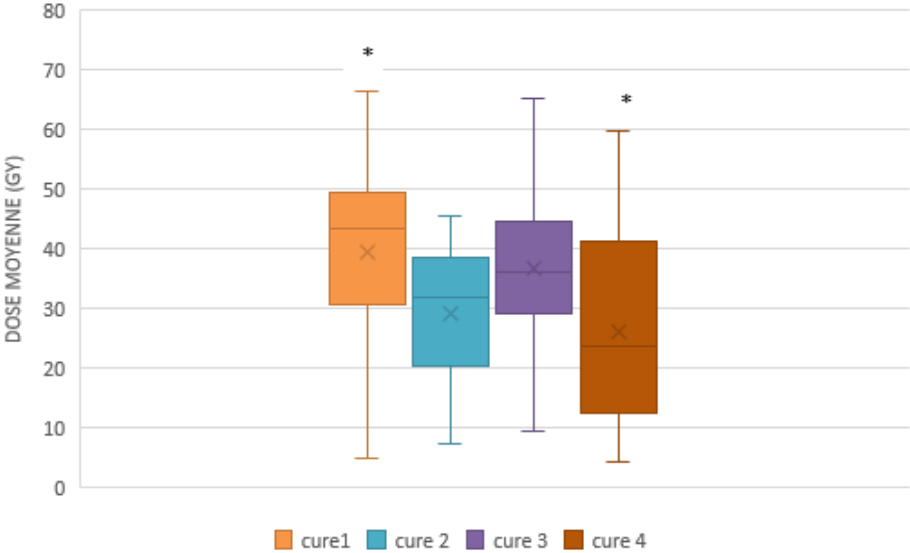


Figure 11 : Dose cure 1 et cure 2 pour chaque lésion (n 45)

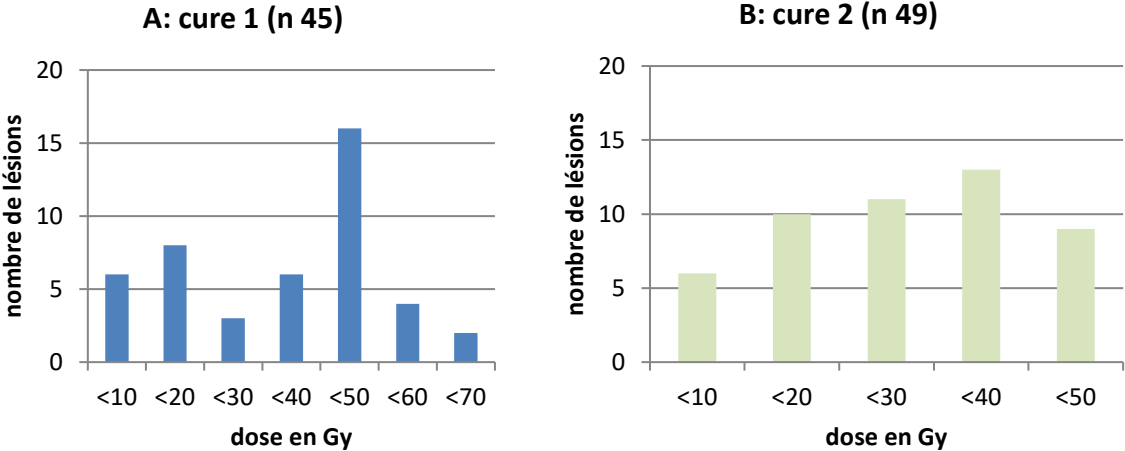
Quant à l'évolution de la dose absorbée entre chaque cure, on observe une baisse de la dose statistiquement significative entre la première et la dernière cure ; IC 95% [7.319 ; 19.5479] (p 0.0001).



\* p value 0.0001

Figure 12 : Evolution de la dose absorbée au cours du Lutathera (n 29)

Concernant la répartition de la dose, on note une prédominance de lésions (15) recevant entre 40 et 50Gy mais variant de 10 à 70Gy lors de la première cure. La dispersion est moindre lors de la deuxième cure avec plus de 70% des lésions qui reçoivent entre 10 et 40Gy. Au total la dose absorbée sur les 4 cures varie principalement entre 100 et 200Gy (Fig.13C).



### C: 4 cures (n 29)

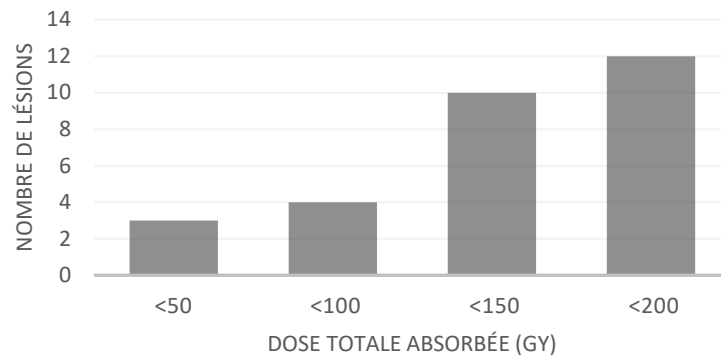
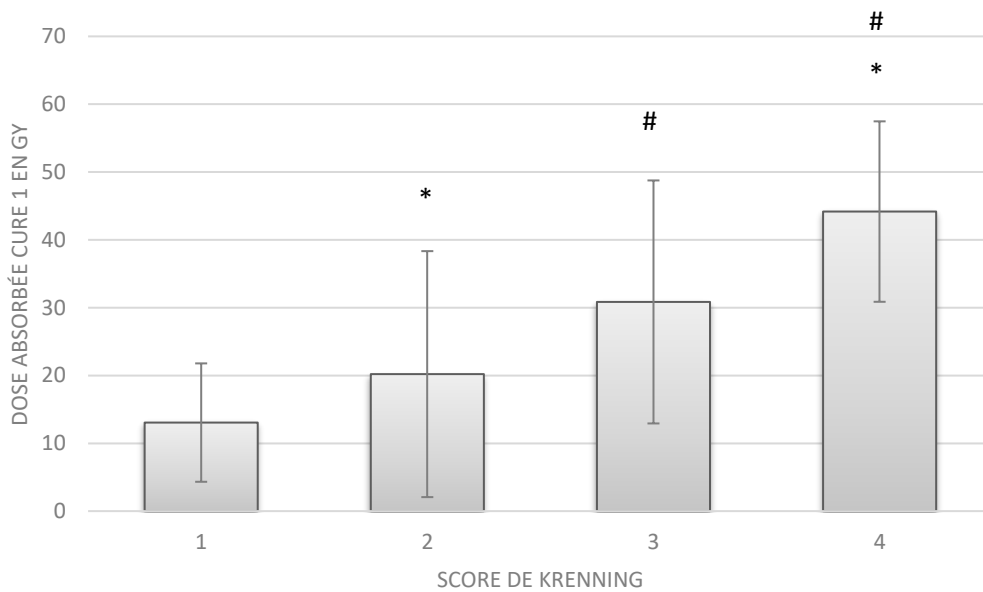


Figure 13 : Répartition de la dose aux lésions (A cure 1 ; B cure 2 ; C 4 cures)

La dose absorbée à la cure 1 était significativement plus importante pour les lésions Krenning 4 versus Krenning 2 (p 0.003) avec un doublement de la dose moyenne absorbée entre le Krenning 2 et 4 (Fig. 14). Il y a également une supériorité statistiquement significative entre la dose absorbée des lésions Krenning 3 versus Krenning 4 (p 0.01).

Le résultat est similaire lorsque nous prenons la dose totale absorbée avec le Krenning initial.



\* p value 0.003 ; # p value 0.01

Figure 14 : Dose absorbée cure 1 en fonction du Krenning initial



Sur le plan radiologique, 44/50 lésions ont diminué soit en volume soit en taille. Pour 9 lésions le delta entre la taille et le volume diverge du fait de la modification de la lésion dans un plan cranio caudal et non axial . Cette variation n'est pas statistiquement significative.

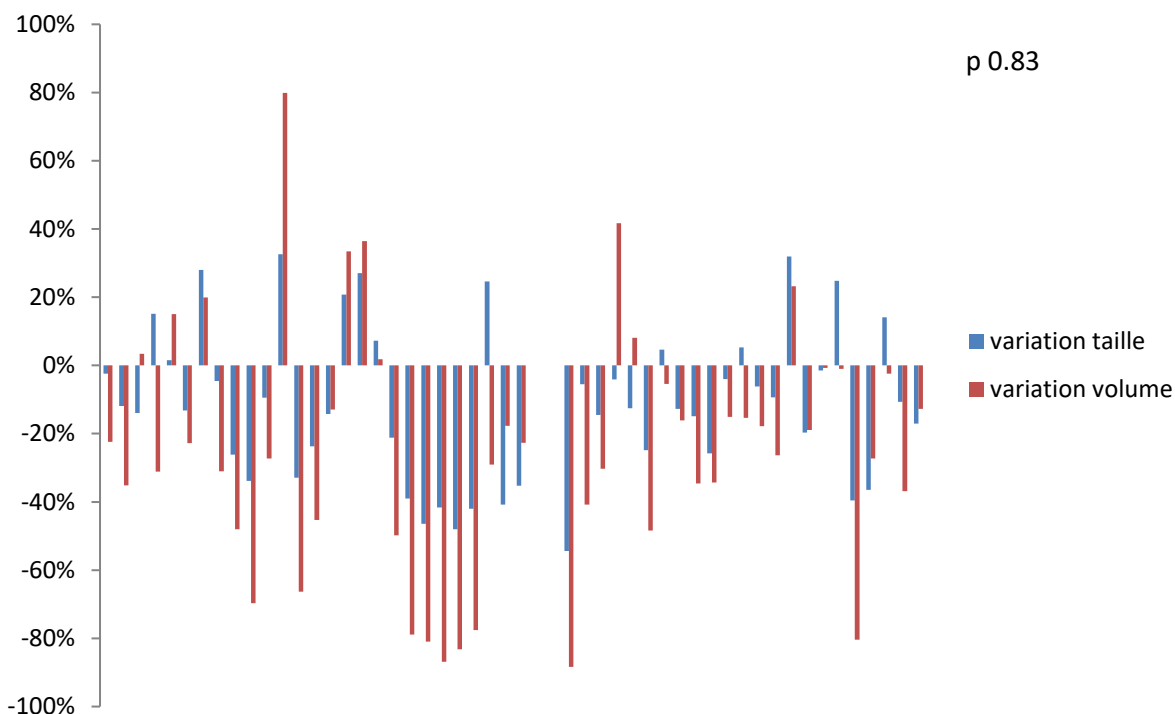


Figure 15 : Différence entre la variation de taille et de volume pour chaque lésion (n 50) entre baseline et 3 mois post thérapeutique

Nous avons mis en évidence une corrélation modérée, statistiquement significative ( $p$  0.01) entre la dose moyenne absorbée à la cure 1 et la réponse tumorale (autant sur la variation de taille que de volume) avec un indice de Spearman modérée de 0.35. Cette corrélation se renforce quand on prend la dose totale ( $r_s$  0.53  $p$  0.001) (Fig. 16). L'ensemble des index de corrélation sont résumés dans le Tableau 11.

D'autre part il existe une corrélation statistiquement significative ( $r_s$  0.48  $p$  0.04) entre la dose et l'effet pour les lésions Krenning 4 (Fig. 17).

Tableau 11 : Index de corrélation dose/effet en matière d'efficacité

Dose absorbée	Cure 1 (n 50)	Cure 2 (n 45)	Cure 1 + 2 (n 45)	Total des 4 cures (n 29)
Delta taille	$r_s$ : -0.3294 ; p 0,02	$r_s$ : -0.0819 ; p 0,57	$r_s$ : -0.2935 ; p 0,05	$r_s$ : -0.5022 ; p 0,003
Delta volume	$r_s$ : -0.3545 ; p 0,01	$r_s$ : -0.2032 ; p 0,15	$r_s$ : -0.3576 ; p 0,015	$r_s$ : -0.5335 ; p 0,001

$r_s$  : index de corrélation de Spearman

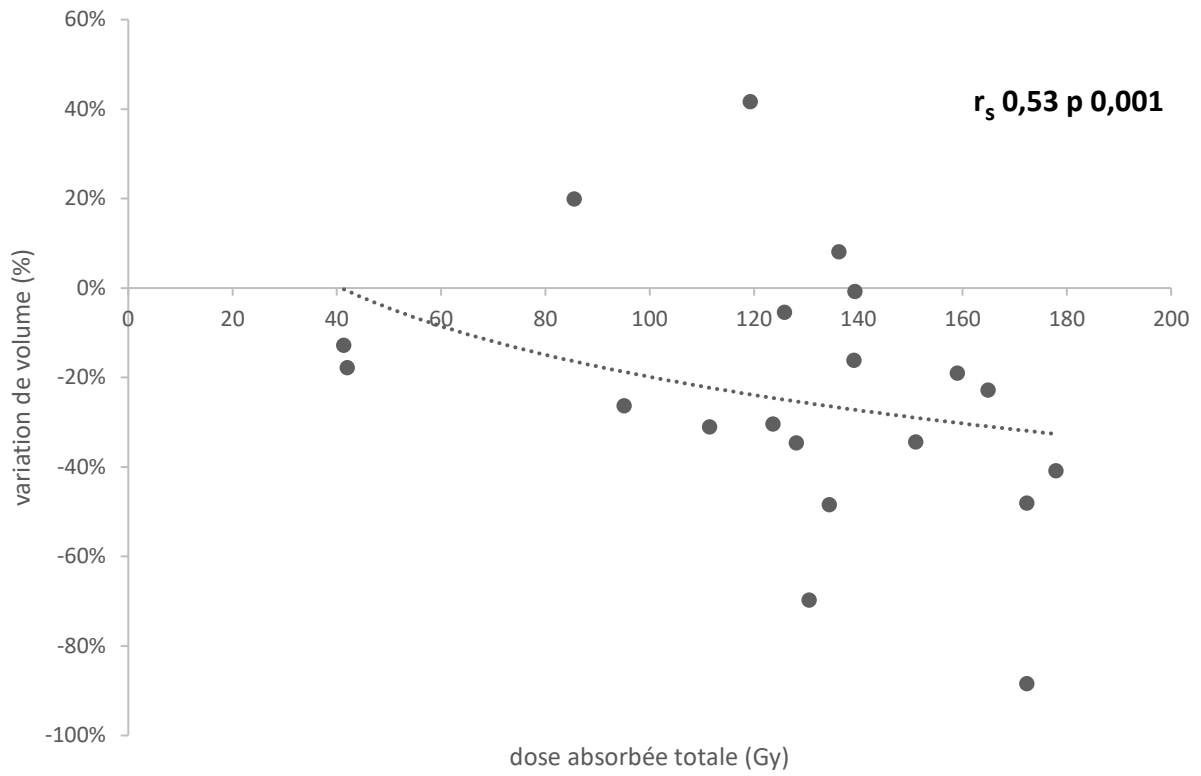


Figure 16 : Relation dose absorbée totale/ variation volume (n 29)

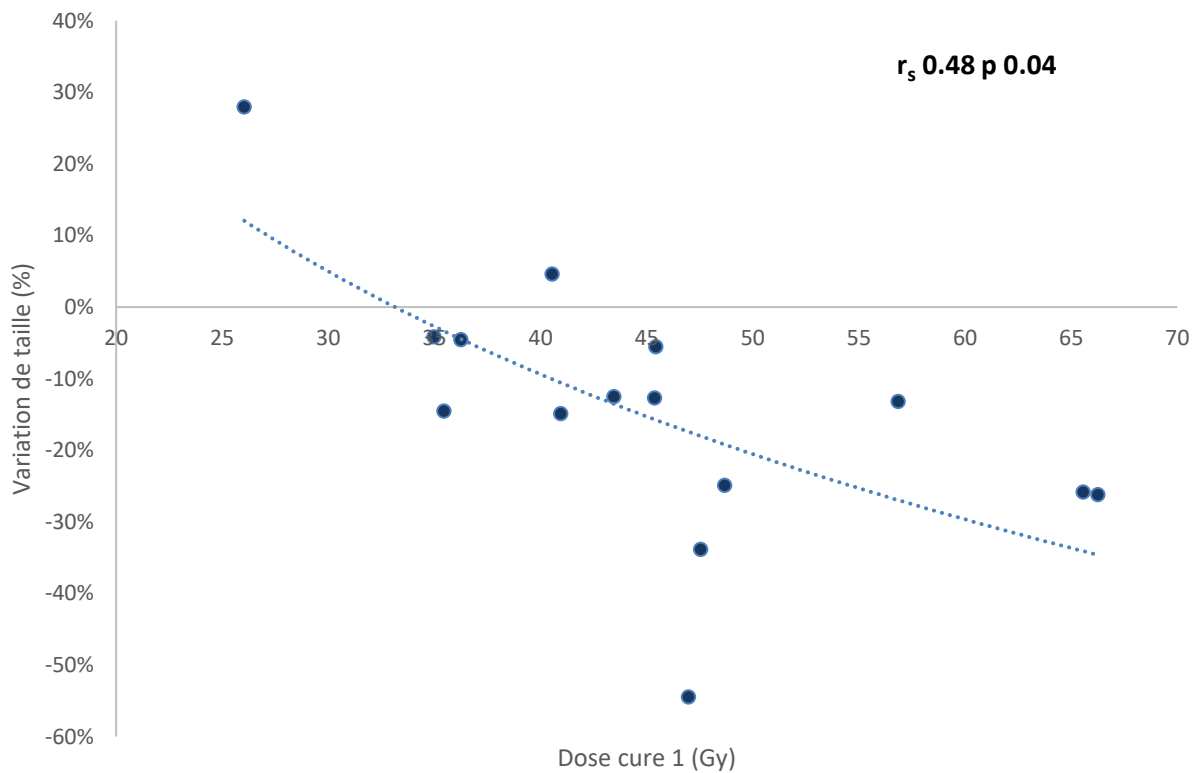


Figure 17 : Relation dose cure 1/variation de taille pour les lésions Krenning 4 (n 18).

Concernant la relation dose et réponse RECIST, la dose absorbée aurait tendance à être plus importante lorsqu'il y a une réponse partielle qu'en réponse stable mais sans différence statistiquement significative que ce soit dose cure 1 (p 0.43), dose cure 2 (p 0.68) ou dose totale (p 0.18).

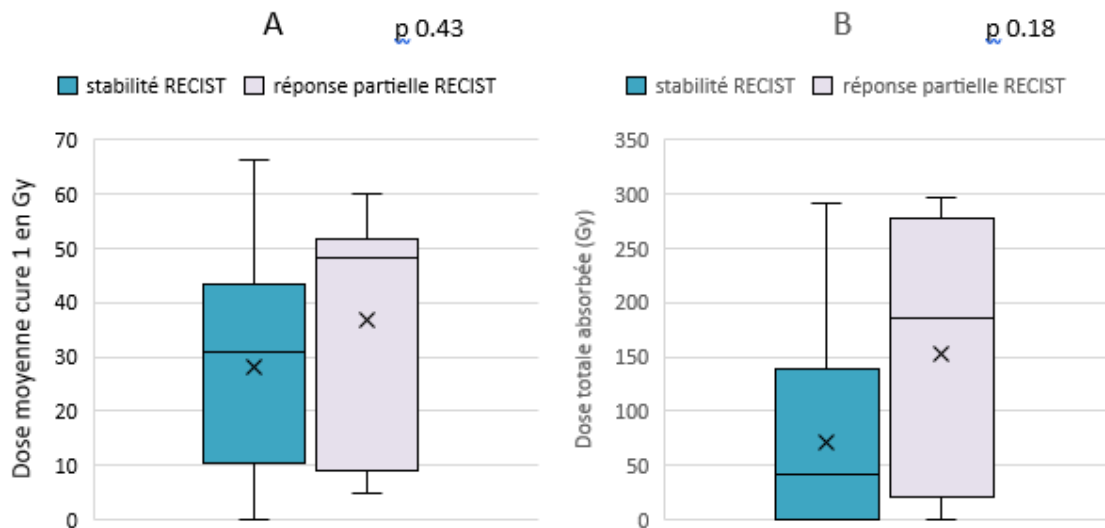


Figure 18 : Relation dose /RECIST (A cure 1 ; B dose totale)

Ayant une dose absorbée pour chaque lésion, nous avons étudié le lien entre la dose absorbée et la réponse non RECIST de chacune d'entre elle en les classant en 4 catégories selon la variation de taille : progression > +20% ; stable entre -5 et +20% ; réponse mineure entre -5 et -30% et réponse partielle > -30%.

La dose absorbée est plus importante pour les lésions en réponse partielle que pour les lésions en progression mais statistiquement non significatif (p 0.07 pour cure 1+2 et p 0.05 pour cure 1).

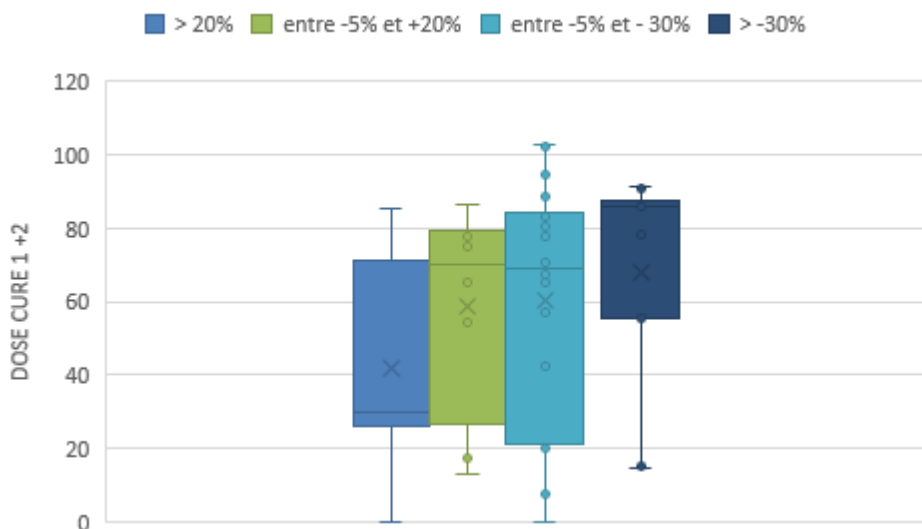


Figure 19 : Relation dose effet par lésion en termes de taille

Nous avons étudié également le lien entre la dose et la réponse en fonction du Ki (seuil de 10%), le grade histologique, taille de la lésion et la localisation. Seul le Ki et le grade ressortent. L'ensemble est résumé dans le Tableau 12.

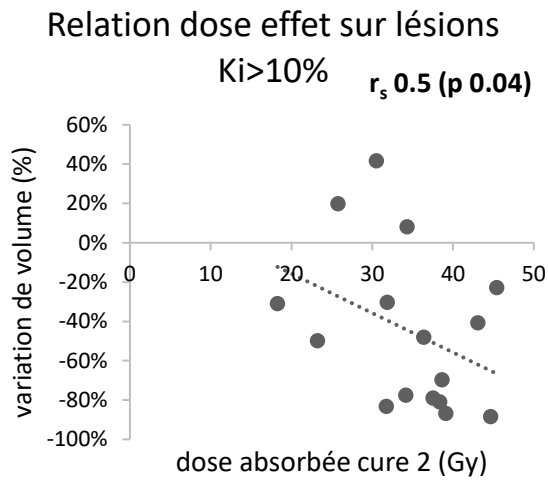


Figure 20 : Relation dose effet (Ki)

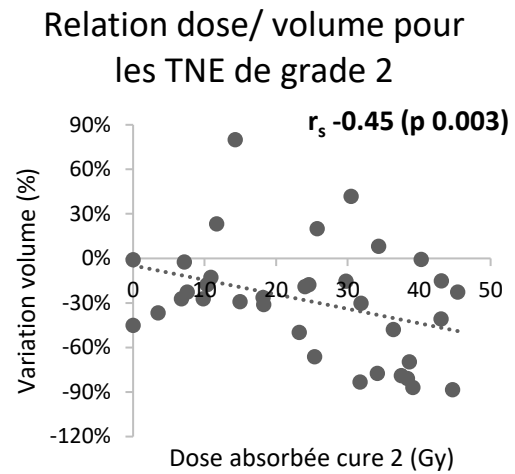


Figure 21 : Relation dose effet (Grade)

Tableau 12 : Statistiques dose effet cure 1et 2

dose cure 1	index corrélation Spearman $r_s$	p-value	dose cure 2	index corrélation Spearman $r_s$	p-value
Grade 1 (n 9)	-0,11	0,77	Grade 1 (n 14)	0	1
Grade 2 (n 35)	<b>-0,45</b>	<b>0,006</b>	Grade 2 (n 35)	<b>-0,4</b>	<b>0,01</b>
Ki< 10% (n 28)	-0,07	0,7	Ki< 10% (n 33)	0,02	0,9
Ki >10% (n 16)	-0,33	0,2	Ki >10% (n 16)	<b>-0,5</b>	<b>0,04</b>
Taille <15mm (n 8)	-0,21	0,6	Taille <15mm (n 9)	-0,25	0,5
Taille entre 15 et 40mm (n 26)	-0,2	0,32	Taille entre 15 et 40mm (n 29)	-0,02	0,9
Taille >40mm (n 11)	-0,49	0,12	Taille >40mm (n 11)	-0,44	0,17
Foie (n 20)	<b>-0,59</b>	<b>0,006</b>	Foie (n 22)	<b>-0,44</b>	<b>0,03</b>
Ganglion (n 13)	-0,26	0,38	Ganglion (n 13)	-0,27	0,36
Péritoine (n 6)	<b>-0,82</b>	<b>0,05</b>	Péritoine (n 9)	-0,21	0,58

Les métastases hépatiques sont celles qui reçoivent la dose moyenne par lésions la plus élevée suivie des ganglions. La dose diminue légèrement entre la cure 1 et 2.

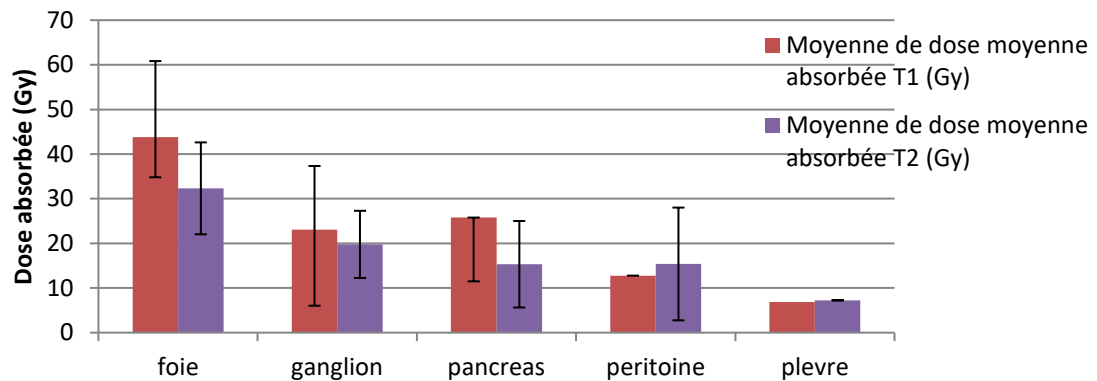


Figure 22 : Dose moyenne absorbée cure 1 (T1) et cure 2 (T2) en fonction de l'organe

Parmi les lésions hépatiques, on a mis en évidence une bonne corrélation entre la dose et l'effet anti tumoral ( $r_s$  0.59). Il y a également une forte corrélation entre dose et effet au niveau du des lésions de carcinose péritonéale ( $r_s$  0.8) mais trouvée que pour la cure 1.

## ii. Toxicité

### 1. Rein

La dose totale moyenne au rein est de 15.2 Gy allant de 9.88 à 22.9Gy.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la dose et le poids du poids ( $r_s$  : 0.3 p 0.12))

Cependant il semblerait avoir une dose au rein d'autant plus importante que la fonction rénale initiale soit diminuée ( $r_s$  0.45 ; p 0.04).

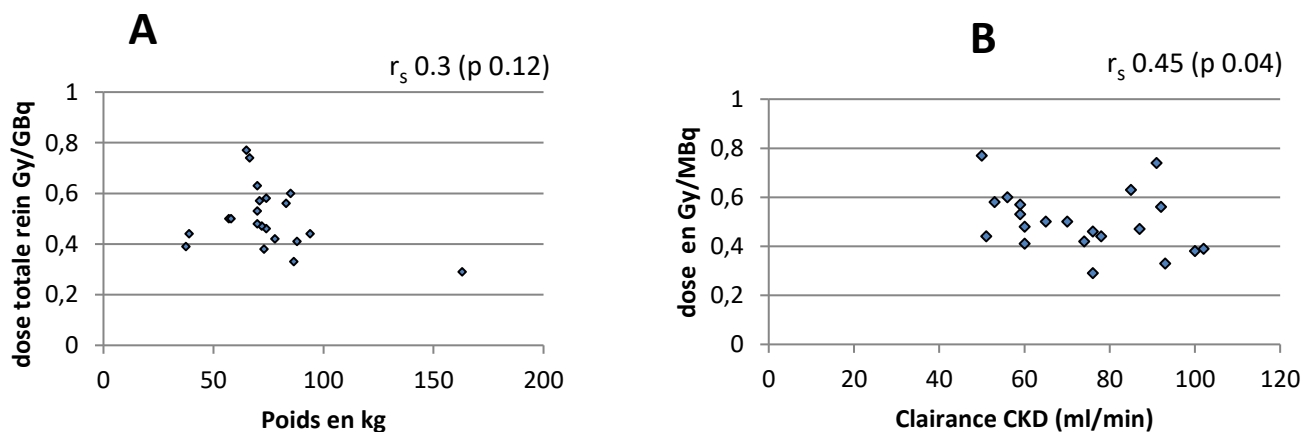


Figure 23 : Relation dose/effet sur le plan rénale (A en fonction du poids ; B en fonction de fonction rénale initiale)

Nous n'avons pas trouvé de corrélation dose effet sur le plan rénal.

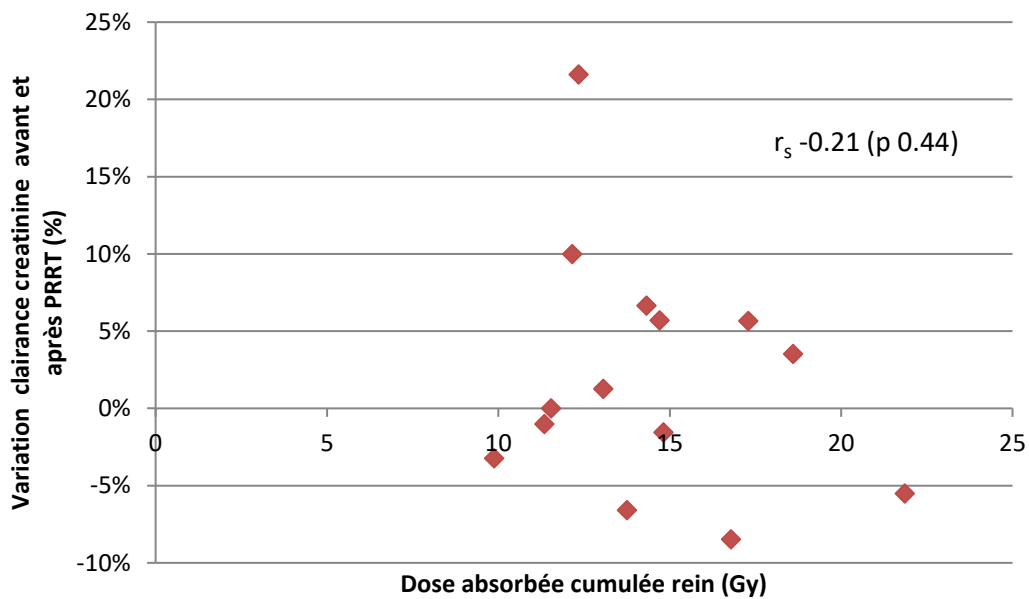


Figure 24 : Relation dose effet sur toxicité rénale

## 2. Moelle osseuse

La dose moyenne reçue à la moelle osseuse est de 1.18Gy. 3/17 (11%) ont une dose estimée supérieure à 2Gy.

La dose à la moelle n'est pas corrélée à la fonction rénale initiale ( $r_s = -0.17$  p 0.48).

Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre la profondeur de la lymphopénie et la dose ( $r_s = -0.01$  p 0.9).

Deux patients ont été exclus de l'analyse du fait de la présence de lésions osseuses métastatiques en L2-L3-L4 ce qui surestimait la dose (8Gy pour le premier et 5Gy pour le second).

Quant aux autres toxicités hématopoïétiques, il y a eu trop peu d'événements indésirables pour permettre de conclure.

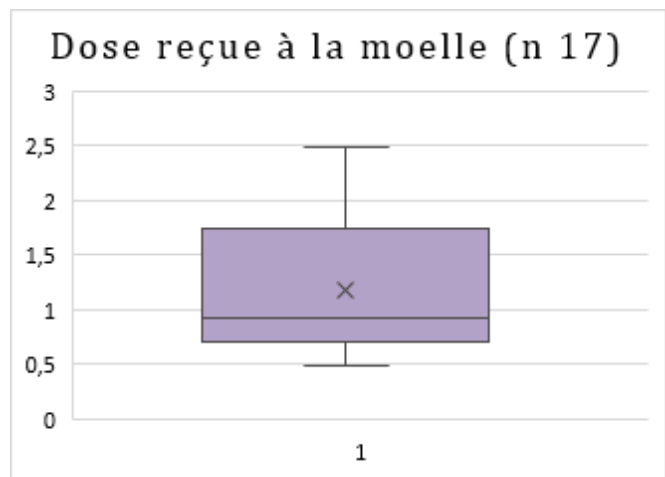


Figure 25 : Dosimétrie à la moelle osseuse

## V- Discussion

### Description de la population

Notre population est comparable à la littérature concernant l'âge moyen au diagnostic, l'IMC, la prédominance des métastases hépatiques et ganglionnaires, la prédominance des TNE bien différenciée de grade 2 (22,33,37).

A l'inverse nous avons davantage d'hommes. Le site primitif est principalement l'intestin grêle du fait de la réglementation initiale (ATU). Nous avons moins de syndrome sécrétoire que dans la cohorte canadienne (33) (70% versus 30%) même si l'évaluation reste difficile en pratique afin de différencier un réel syndrome carcinoïde d'un syndrome du grêle court hormis lorsqu'il existe des flushes associés aux diarrhées. Dans l'étude NETTER le délai moyen entre le diagnostic et le <sup>177</sup>Lu DOTATATE est plus court (3.8ans versus 8.5ans) lié à un nombre moins important de ligne thérapeutique avant la RIV (23).

Le score de Krenning ne peut être comparé du fait d'une évaluation globale par patients dans les autres études et non par lésion.

### Efficacité

Sur le plan clinique, l'amélioration voire la régression des symptômes est rapportée chez 80% des patients sur le transit, 50% sur les douleurs abdominales et 50% sur les flushes. L'évolution de l'asthénie n'a pas pu être évaluée du fait d'un recul trop court avec la dernière perfusion (4 semaines) et d'une asthénie post cure transitoire fréquente.

Une étude de 2017 rapporte une amélioration des diarrhées parmi 70% des patients, des flushes parmi 64% et de l'asthénie parmi 53% sur 144 patients (38).

De nombreuses études se sont intéressées à la qualité de vie des patients après <sup>177</sup>Lu DOTATATE (39,40). Toutes concluent à une amélioration significative de la qualité de vie (questionnaire QLQ C-30) y compris en comparaison à un traitement par octréotide dans l'étude de Strosberg en 2018 basée sur les données de NETTER (41).

Sur le plan radiologique, le traitement a permis de stabiliser les lésions chez 60% des patients selon le critère RECIST 1.1. Toutes les études montrent davantage de stabilité qu'une régression des lésions dans le cadre de tumeurs qui évoluent lentement. Ceci justifie qu'il doit y avoir une progression de la maladie pour proposer le Lutathera® au patient. Ainsi, il est primordial d'en informer le patient.

Nos résultats sont voisins de ceux des autres études, résumés ci-dessous.

Tableau 13 : Réponse RECIST avec <sup>177</sup>Lu DOTATATE

Etudes	Nombre de patients	CR	%	PR	%	SD	%	PD	%
Notre étude	18	0	0%	2	10%	12	60%	4	20%
Strosberg, 2017 (23)	100	1	1%	17	17%	77	77%	5	5%
Brabander, 2017 (42)	419	9	2%	165	39%	192	46%	53	13%
Del prete, 2017 (33)	27	0	0%	5	19%	16	59%	6	22%
Horsch, 2016 (37)	332	0	0%	101	30%	213	64%	18	5%
Kwekkeboom, 2008 (22)	310	5	2%	86	28%	158	51%	61	20%

\*réponse RECIST ; CR : complete response ; PR :partial response ;SD : stability disease ; PD : progressive disease.

Cependant, en comparant nos résultats avec l'étude randomisée NETTER, les réponses stables sont moins fréquentes (77% versus 60%) pouvant s'expliquer car d'une part notre population comprenait des TNE du pancréas (versus TNE intestin exclusivement) et d'autre part on note une prédominance de grade 1 (76% versus 18%) dans l'étude NETTER. La proportion de patient ayant eu des traitements systémiques comme les thérapies ciblées (16%) ou chimiothérapie (9%) est également très faible dans cette étude (versus 59% et 50% respectivement) (23).

L'évaluation sur le critère RECIST permet certes de comparer les études mais reste peu pertinent dans le cadre de tumeur neuroendocrines bien différenciées qui évoluent lentement tout en pouvant atteindre des tailles conséquentes qui ne régressent que très rarement. D'autre part, le débat sur la pertinence de la variation de taille ou de volume des lésions reste ouvert.

L'évaluation de la réponse métabolique et biologique (chromogranine A) a été limitée par le manque d'information (Octréoscan® non réalisés systématiquement) et le faible effectif de patient.

## Toxicité

Pour les premiers patients, la tolérance immédiate pendant la perfusion fut médiocre avec des effets indésirables digestifs à type de nausées et de vomissements dans 70% des cas, malgré un traitement prophylactique. Ces symptômes étaient liés à la perfusion d'acide aminée Primén®. En effet à partir de novembre 2017, cette solution a été remplacée par une préparation hospitalière de lysine-arginine moins hyperosmolaire avec une tolérance excellente (<20% de nausées uniquement grade 1 CTCAE).

A distance de la perfusion, l'asthénie était l'évènement indésirable le plus fréquent (91%) ; elle restait modérée et dure en moyenne 1 à 2 semaines après la cure. Les patients actifs ont pu dans la majorité poursuivre leur activité professionnelle.



L'ensemble de ce que nous avons observé est superposable avec la littérature (22,23).

Sur le plan biologique, la néphrotoxicité fut quasi nulle avec une évolution de la clairance au cours du traitement comparable avec l'étude NETTER (Fig. 26). Aucun évènement indésirable rénal sévère n'a été retrouvé dans deux autres études sur respectivement 203 et 293 patients (25,43).

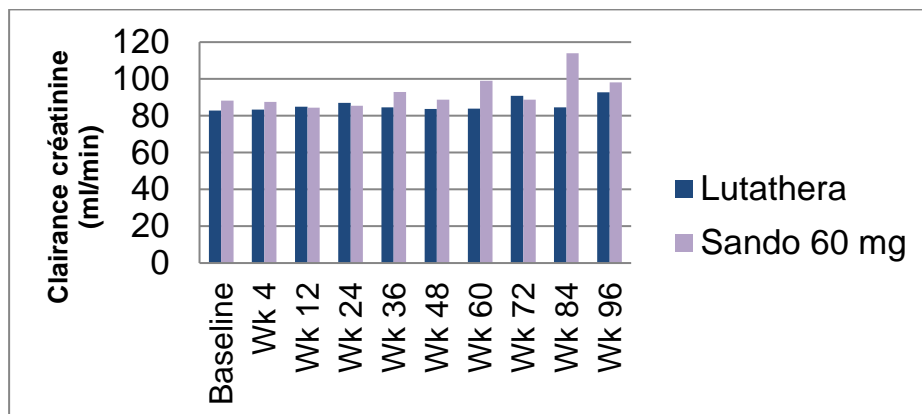


Figure 26 Graphique étude NETTER sur évolution de la fonction rénale (23)

Du fait de la faible toxicité et d'une durée de suivi trop courte, nous n'avons pu étudier l'influence des facteurs de risques discutés par certains auteurs que sont l'âge > 70ans, l'HTA et le diabète (25,26).

Au long cours la toxicité rénale reste faible (26).

Sur le plan hématologique, 100% des patients ont présenté une lymphopénie au cours du traitement dont 32% de grade 3 (taux < 0.5G/l). Parmi ces patients > 85% avait une lymphopénie de grade 1 avant le traitement. Ceci s'explique par le fait que les lymphocytes sont les plus radiosensibles (44).

La leucopénie a été démontré comme facteur de risque d'hémato-toxicité de grade 3 ou 4 tout comme la masse tumorale importante fixant à l'Octréoscan® et l'altération de la fonction rénale initiale qui eux exposent la moelle à une irradiation plus intense et/ou plus longue (24). Nous n'avons pu mettre en évidence ces facteurs dans notre étude.

A ce jour, un traitement antérieur par chimiothérapie systémique ou les métastases osseuses n'ont pas été retrouvé comme facteur de risque d'hémato-toxicité(43). A plus faible échelle nous n'avons également pas trouvé de lien entre le nombre de traitement systémique antérieur et la toxicité hématologique.

Le nadir de notre étude est plus précoce que dans d'autre étude où un délai de 4 et 6 semaines est évoqué(24). Ceci peut s'expliquer car dans ces études la biologie de contrôle ne se fait que 4 à 6 semaines après la cure.

A court terme, les conséquences cliniques sont minimales hormis des infections virales (dont le zona qu'a présenté une patiente). L'immunité antibactérienne est essentiellement liée au polynucléaires neutrophiles qui restent à des taux convenables (aucune neutropénie de grade 3 ou 4).

Le plus préoccupant sont les effets au long cours avec des cas de leucémie aigüe et de syndrome myélodysplasique qui serait plus fréquent qu'estimé. L'expérience néerlandaise suggère une prévalence de 3.7% avec un délai moyen d'apparition de 40 mois, soit un risque relatif de 2.7.

Actuellement aucun facteur de risque n'a été démontré parmi l'âge, la présence de métastases osseuses, le traitement par chimiothérapie ou radiothérapie et la présence d'une toxicité subaiguë de grade 3 ou 4 pendant la RIV(45,46).

Nous n'avons pu l'évaluer dans notre population du fait d'une faible durée de suivi. Néanmoins les patients ont par la suite un suivi biologique régulier permettant de dépister une de ses complications rares mais graves.

A noter que la RIV n'est pas le seul traitement à présenter ce risque à long terme, certaines chimiothérapies l'ont également (47).

### **Relation dose effet**

La dose absorbée par les lésions cibles lors de la cure 1 est plus importante que la dose de la cure 2 ( $p < 0.00002$ ) ainsi que la dose de la cure 4 ( $p 0.0001$ ) (Fig. 11, 12). L'explication par la baisse du volume tumorale entre les cures est peu plausible. L'hypothèse la plus probable reste un phénomène de saturation des récepteurs de la somatostatine entraînant une diminution de la fixation du  $^{177}\text{LuDOTATATE}$ .

La répartition des doses lors de la première cure est entre 10 et 50Gy avec une médiane à 30Gy ce qui est comparable aux données d'Ilan (32).

La dose absorbée dépend du volume de la lésions mais pas uniquement. De manière surprenante, un patient qui avait une seule volumineuse masse pancréatique ( $314\text{cm}^3$ ) avait une dose absorbée faible de 10Gy par cure environ. Ceci peut s'expliquer par une grande hétérogénéité de fixation de cette lésion sur les SPECT/CT post Lutathera® associée à un score de Krenning bas (à 2 sur l'imagerie pré thérapeutique).

Ce cas confirme l'importance de la fixation initiale des lésions à l'imagerie métabolique qui est le reflet de la quantité de récepteurs à la somatostatine exprimés par la tumeur.

Et en effet, dans notre étude, la dose absorbée était significativement plus élevée lorsque le Krenning était à 4 versus 2 ( $p 0.003$  ; Fig. 14) et à 4 versus 3 ( $p 0.01$ ) à l'Octréoscanner.

Cet examen était l'imagerie de référence mais depuis 2016 le TEP au Gallium68 est nettement supérieur en matière de performances diagnostiques du fait d'une meilleure résolution spatiale associée à une plus forte affinité du traceur (48). Une de nos patientes (Octréoscanner faiblement fixant) a pu bénéficier de cette technologie, pour l'instant non disponible à l'ICM.

En réponse à l'objectif principal de notre étude, la relation entre la dose absorbée à la tumeur et sa réponse radiologique dans le traitement par  $^{177}\text{Lu DOTATATE}$  est modérée ( $r_s 0.53$ ,  $p 0.001$  ; Fig. 16). Cette relation semblerait plus forte pour les lésions des TNE de grade 2 et les lésions hépatiques mais cela reste à confirmer. Nous n'avons pas mis en évidence de lien dose effet selon la taille notamment pour lésions  $> 4\text{cm}$  qui s'affranchissent du volume partiel.

Par ailleurs il existe une corrélation entre la dose et l'effet sur les lésions Krenning à 4 ( $r_s 0.48$ ,  $p 0.04$  ; Fig.16).

Concernant la réponse RECIST, la dose absorbée n'est pas statistiquement différente entre les deux groupes (stable et réponse partielle).

Quant à la réponse non RECIST par lésions, la dose absorbée est plus importante entre les lésions en réponse partielle (>-30%) versus celles en progression (>+20%) mais à la limite de la significativité ( $p < 0.05$ ), montrant potentiellement une corrélation dose-effet non RECIST.

Pour le  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE, trois études ont étudié la relation dose effet avec des résultats variables. L'étude suédoise d'Ilan en 2015, prospective, a regardé la relation entre la dose absorbée et l'efficacité (évaluée par la « Best response ») sur 24 lésions. Il trouve une corrélation (index de Pearson) modérée pour les lésions >2.2cm ( $\rho < 0.64$ ) et forte pour lésions > 4cm ( $\rho < 0.91$ ). L'étude québécoise de Del Prete en 2017, rétrospective ne trouve aucune corrélation dose effet sur la taille tumorale sur 135 lésions même si la méthode dosimétrique est peu explicitée(33). Enfin une étude rétrospective australienne de Ladwa (non publiée à ce jour, dans les annales de ENETS) montre une corrélation modérée qui augmente pour les lésions avec  $\text{Ki} < 10\%$  ( $r_s < 0.68$ ).

Cependant la seconde étude retrouve un lien entre réponse biologique sur la chromogranine A et la dose ( $r < 0.84$ ), ce qui n'est pas retrouvé dans notre étude (faible effectif). Plusieurs de nos patients présentent une élévation de la chromogranine A puis celle-ci diminue à 6 mois du traitement. Cela soulève de la pertinence du délai de contrôle de la chromogranine A à 3 mois sachant que la RIV perturbe sa concentration via lyse des cellules neuroendocrines.

L'idée que plus une tumeur reçoit de dose, plus elle régresserait est intuitive et séduisante. Cependant cette relation n'est pas aussi linéaire (une lésion peut recevoir une forte dose sans réduire et vice versa). De nombreux autres facteurs entrent en jeu avec une complexité supplémentaire dans la radiothérapie interne vectorisée par rapport à de la radiothérapie externe (RE). En effet il existe une réparation cellulaire en parallèle de l'apoptose déclenchée par le traitement car les lésions sont exposées à une faible dose de radioactivité (<3mGy/min versus 1-3Gy/min pour RE) pendant une période prolongée.

L'activité délivrée et le délai entre les cures semblent importants mais actuellement encore très variables selon les centres (entre 1.85 à 7.9GBq par cure espacée entre 6 à 16 semaines) même si avec l'AMM européenne, une uniformisation devrait s'opérer.

L'objectif idéal serait d'avoir une dose absorbée maximale à la lésion avec une toxicité minimale.

Pour limiter la toxicité il faut pouvoir estimer la dose reçue aux organes à risque (rein et moelle osseuse) et connaître les limites de dose à ne pas dépasser pour chacun.

Actuellement les seuils de dose cumulée maximale choisis sont issus de l'extrapolation des seuils de radiothérapie externe, l'expérience de l'iode 131 et de l'Y-DOTATOC soit 23Gy pour le rein et 2Gy pour la moelle.

Dans notre étude, aucun patient n'a reçu plus que 23Gy au rein et 2 patients ont reçu > 2Gy à la moelle. Ces deux patients ont présenté une lymphopénie de grade 3 et un a eu une thrombopénie de grade 2 associée.

Néanmoins il n'y a pas de corrélation significative entre dose et effet concernant la toxicité que ce soit rénale ou hématopoïétique. A noter que nous avons trouvé une relation modérée entre la dose reçue au rein et la fonction rénale initiale (Fig. 23B ;  $r_s < 0.45$ ) comme l'étude de Del Prete (33).

Plusieurs études remettent en cause les seuils de toxicité rénal pour le  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE. Ils estiment que le nombre de 4 cycles pourrait être dépasser sans davantage de toxicité pour 50% des patients sur 36 et 200 patients (33,49).

Une étude prospective multicentrique suédoise proposer un seuil au niveau du rein de 27Gy pour les patients avec facteurs de risque et 40Gy pour les autres patients (30).

Une des difficultés de notre étude fut le calcul de la dose. Pour cela un travail considérable mené par une étudiante physicienne a permis de valider la méthode de quantification de la dose absorbée avec le logiciel PLANET Dose® nouvellement acquis.

En pratique la dosimétrie était fastidieuse tant pour le patient, qui devaient revenir 2 fois pour réaliser un SPET/CT pendant 2 premières cures, que pour le professionnel qui doit contourner les organes à risque et les lésions sur les 4 séquences.

Or la dosimétrie est nécessaire pour pouvoir limiter la toxicité notamment hématopoïétique en adaptant l'activité délivrée et le délai entre deux cures au fur et à mesure du traitement. Afin de limiter les acquisitions SPECT/CT, une étude est actuellement en cours à l'ICM (J0 J7 ?).

## **Limites**

Une des principales limites de notre étude est le faible nombre de patients et donc de lésions tumorales. Cette limite est accentuée dans l'étude des sous-groupes pouvant expliquer l'absence de corrélation franche. Le recueil de données va se poursuivre dans le service afin d'augmenter la puissance statistique, et de peut-être faire émerger une corrélation plus forte.

Le caractère rétrospectif et monocentrique sont également pourvoyeurs de biais de sélection et d'information.

La méthodologie de calcul de dose à la moelle osseuse reste critiquable d'autant que la plupart des auteurs utilise les recueils sanguin et urinaire mais celle-ci est plus invasive pour le patient.

Le choix de l'iso contour de 40% (avec un contrôle visuel) a été fait car il s'agit de la méthode de référence actuelle dans la mesure du volume métabolique et que ça permettait d'être reproductible. Cependant en cas d'hétérogénéité de fixation ou la faible fixation, la différence entre le volume anatomique et fonctionnel peut varier. Même si le contourage était toujours contrôlée visuellement pour éviter les aberrations, ce choix peut être discutable.

## VI- Conclusion

L'efficacité et la faible toxicité de la radiothérapie interne vectorisée par  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE dans le traitement des TNE digestives se confirment dans notre étude.

La relation dose effet sur les lésions tumorales reste modérée dont les mécanismes radiobiologiques restent à éclaircir (niveau d'expression des récepteurs, hétérogénéité de fixation, masse tumorale, réparation cellulaire).

En termes de toxicité nous n'avons pas mis en évidence de corrélation dose effet.

Ainsi la sélection des patients est une étape capitale avec une importance de l'imagerie des récepteurs à la somatostatine. La décision finale doit être prise au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire RENATEN.

A l'avenir, la dosimétrie effectuée de manière standardisée sera nécessaire pour proposer une thérapie personnalisée optimisant la dose aux lésions tout en limitant la dose aux organes à risque.

## VII- Bibliographie

1. Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut*. avr 2004;53(4):549-53.
2. Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C. Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en France. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 mars 2013;20(3):160-6.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after « carcinoid »: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2008;26(18):3063-72.
4. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 15 févr 2015;121(4):589-97.
5. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. mars 2011;40(1):1-18, vii.
6. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer*. déc 2010;17(4):909-18.
7. Lepage C, Bouvier AM, Faivre J. Endocrine tumours: epidemiology of malignant digestive neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol*. avr 2013;168(4):R77-83.
8. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer*. 15 déc 2016;139(12):2679-86.
9. RV L, RY O, G K, J R. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs [Internet]. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-Endocrine-Organs-2017>
10. Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 16 mai 2012;104(10):764-77.
11. Klöppel G, La Rosa S. Ki67 labeling index: assessment and prognostic role in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Virchows Arch Int J Pathol*. 13 nov 2017;
12. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 15 févr 2003;97(4):934-59.
13. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2009;27(28):4656-63.
14. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 17 juill 2014;371(3):224-33.
15. 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*. 15 janv 2011;117(2):268-75.
16. 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 Lond Engl*. 5 mars 2016;387(10022):968-77.
17. 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*. 10 févr 2011;364(6):501-13.
18. Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med*. avr 2002;32(2):123-32.

19. 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 [In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med.* avr 2002;32(2):110-22.
20. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J. The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juill 2001;12(7):941-5.
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.* févr 2003;30(2):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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2008;26(13):2124-30.
23. 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.* 12 2017;376(2):125-35.
24. 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.* mars 2016;43(3):453-63.
25. 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.* janv 2015;42(1):5-19.
26. 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.* sept 2016;43(10):1802-11.
27. Loser A, Schwarzenbock SM, Heuschkel M, Willenberg HS, Krause BJ, Kurth J. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTA-octreotate: dosimetry, nephrotoxicity, and the effect of hematological toxicity on survival. *Nucl Med Commun.* 8 janv 2018;
28. Forrer F, Krenning EP, Kooij PP, Bernard BF, Konijnenberg M, Bakker WH, et al. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juill 2009;36(7):1138-46.
29. Sandström M, Garske-Román U, Johansson S, Granberg D, Sundin A, Freedman N. Kidney dosimetry during 177Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumors: aspects on calculation and tolerance. *Acta Oncol Stockh Swed.* 18 sept 2017;1-6.
30. Sundlöv A, Sjögreen-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.* août 2017;44(9):1480-9.
31. Personalized 177Lu-octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: a simulation study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28361189>
32. Ilan E, Sandström M, Wassberg C, Sundin A, Garske-Román U, Eriksson B, et al. Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using 177Lu-DOTATATE. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* févr 2015;56(2):177-82.
33. 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.* août 2017;44(9):1490-500.
34. Ferrer L, Kraeber-Bodéré F, Bodet-Milin C, Rousseau C, Le Gouill S, Wegener WA, et al. Three methods assessing red marrow dosimetry in lymphoma patients treated with radioimmunotherapy. *Cancer.* 15 févr 2010;116(4 Suppl):1093-100.
35. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 2009;50(3):477-84.

36. Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Tosi G, Paganelli G. Dosimetry in Peptide radionuclide receptor therapy: a review. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* sept 2006;47(9):1467-75.
37. Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, Gratz KF, Dunkelmann S, Miederer M, et al. Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: A multi-institutional registry study with prospective follow-up. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2016;58:41-51.
38. Hamiditabar M, Ali M, Roys J, Wolin EM, O'Doriso TM, Ranganathan D, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy With <sup>177</sup>Lu-Octreotate in Patients With Somatostatin Receptor Expressing Neuroendocrine Tumors: Six Years' Assessment. *Clin Nucl Med.* juin 2017;42(6):436-43.
39. 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.* janv 2018;45(1):38-46.
40. Khan S, Krenning EP, van Essen M, Kam BL, Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* sept 2011;52(9):1361-8.
41. 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 <sup>177</sup>Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 sept 2018;36(25):2578-84.
42. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 août 2017;23(16):4617-24.
43. Sabet A, Ezziddin K, Pape U-F, Ahmadzadehfar H, Mayer K, Pöppel T, et al. Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* nov 2013;54(11):1857-61.
44. Eberlein U, Nowak C, Bluemel C, Buck AK, Werner RA, Scherthan H, et al. DNA damage in blood lymphocytes in patients after (<sup>177</sup>)Lu peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* oct 2015;42(11):1739-49.
45. Bergsma H, Lom K van, Konijnenberg M, Kam B, Teunissen J, Herder W de, et al. Therapy-related hematological malignancies after peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTA-Octreotate: Incidence, course & predicting factors in patients with GEP-NETs. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 3 août 2017;
46. Bergsma H, van Lom K, Raaijmakers MHGP, Konijnenberg M, Kam BLBLR, Teunissen JJM, et al. Persistent Hematologic Dysfunction after Peptide Receptor Radionuclide Therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: Incidence, Course, and Predicting Factors in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 2018;59(3):452-8.
47. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature.* 26 févr 2015;518(7540):552-5.
48. Tirosh A, Kebebew E. The utility of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE positron-emission tomography/computed tomography in the diagnosis, management, follow-up and prognosis of neuroendocrine tumors. *Future Oncol Lond Engl.* janv 2018;14(2):111-22.
49. Sandström M, Garske-Román U, Granberg D, Johansson S, Widström C, Eriksson B, et al. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate treatment. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* janv 2013;54(1):33-41.



## VIII- Annexes

### Annexe 1 : Index de performance OMS

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps
3	Capables de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence

### Annexe 2 : Critère RECIST 1.1 pour les lésions cibles

Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe.

Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

Progression (PD) : Augmentation  $\geq$  20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm.

Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

## COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS v4.0 (CTCAE)

Date de publication : 28 mai 2009

La terminologie NCI CTCAE est une terminologie descriptive pouvant être utilisée pour la déclaration des événements indésirables (EI). Une échelle de grade (ou sévérité) est fournie pour chaque terme.

### Organisation :

Le SOC (System Organ Class ou classe organe) est le niveau de plus élevé de la hiérarchie du dictionnaire MedDRA. Il est identifié par un classement physiologique ou anatomique, étiologique ou un résultat (ex : SOC investigations pour les résultats de laboratoire). Les termes du CTCAE sont regroupés selon les SOC primaires de MedDRA. Au sein de chaque SOC, les termes sont listés et accompagnés d'une description de la sévérité (grade).

### Termes du CTCAE

Un événement indésirable est un signe, symptôme ou maladie non désiré, inattendu (cela inclus les résultats biologiques), associé chronologiquement à l'utilisation d'un traitement, d'une procédure, pouvant être relié ou non à ce traitement ou procédure. Un EI est un terme unique représentant un événement spécifique utilisé pour le rapport médical et les analyses scientifiques. Chaque terme du CTCAE est un terme du niveau LLT de MedDRA (Low Level Term, niveau le plus bas de la hiérarchie).

### Définitions :

Une définition succincte est donnée en regard de chaque terme pour en préciser la signification.

### Grades :

Les grades font référence à la sévérité de l'EI. Le CTCAE est divisé en 5 grades, chacun ayant une description médicale unique et ce, pour chaque terme, basée sur les grandes lignes suivantes :

Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement

Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

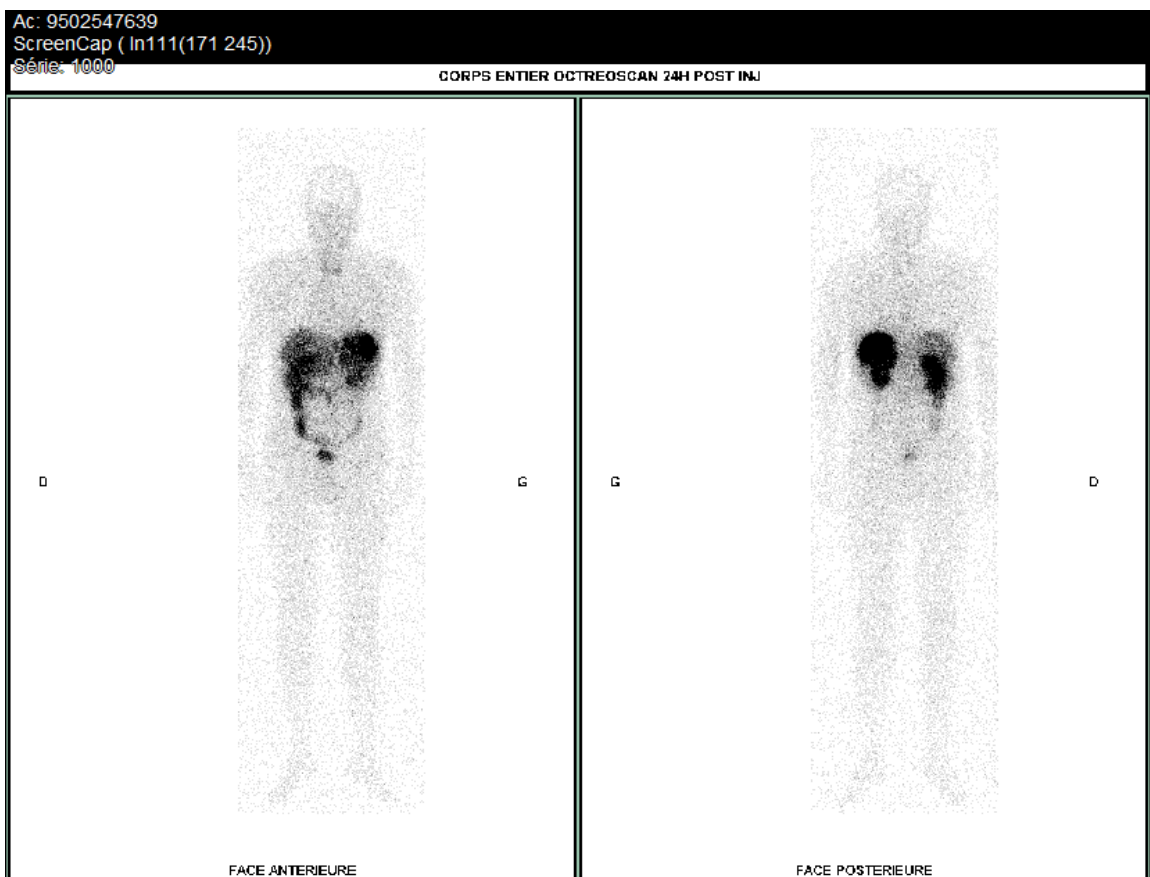
Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

Grade 5 : Décès lié à l'EI

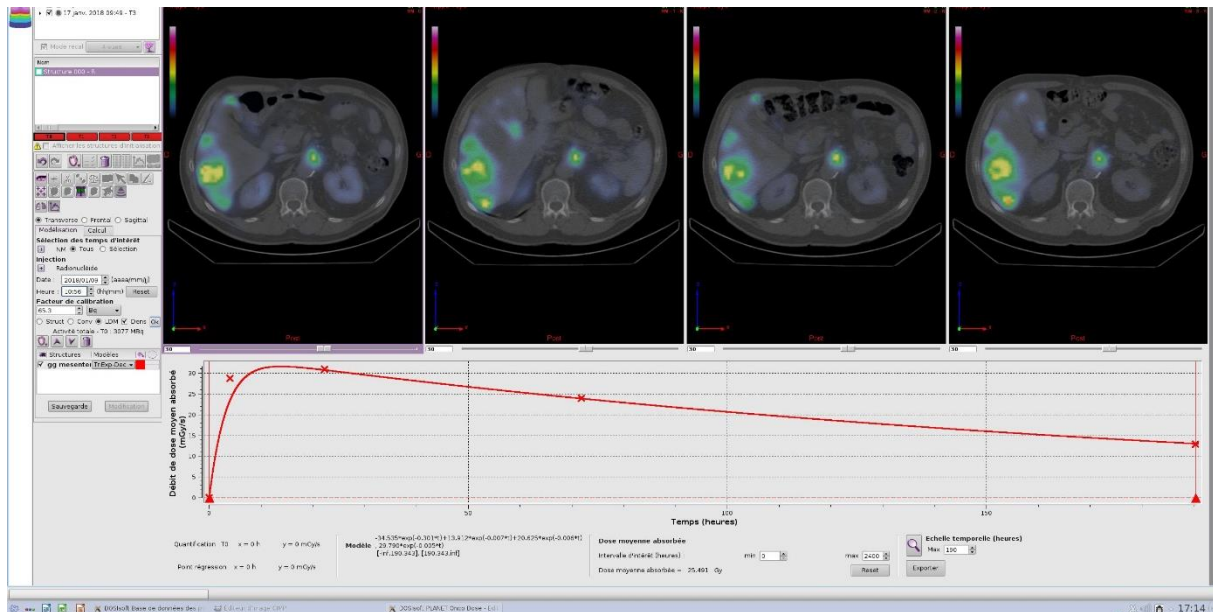
### Précision pour les résultats biologiques

Grades CTCAE	1	2	3	4	5
Leucocytes (G/l)	<4	<3	<2	<1	Décès
PNN (G/l)	<2	<1,5	<1	<0,5	Décès
Lymphocytes (G/l)	<1,5	<0,8	<0,5	<0,2	Décès
Plaquettes (G/l)	<100	<75	<50	<25	Décès
Hémoglobine (g/dl)	<10	<8	<6,5		Décès
Clairance selon CKD-EPI (ml/min)	<90	<60	<30	<15	Décès

Annexe 4 : Corps entier à l'Octréoscanner® et post Lutathéra®

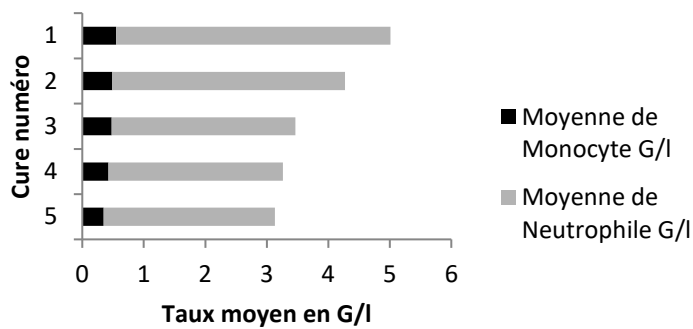


Annexe 5 : Exemple de calcul de la dose absorbée à partir des points des 4 cures

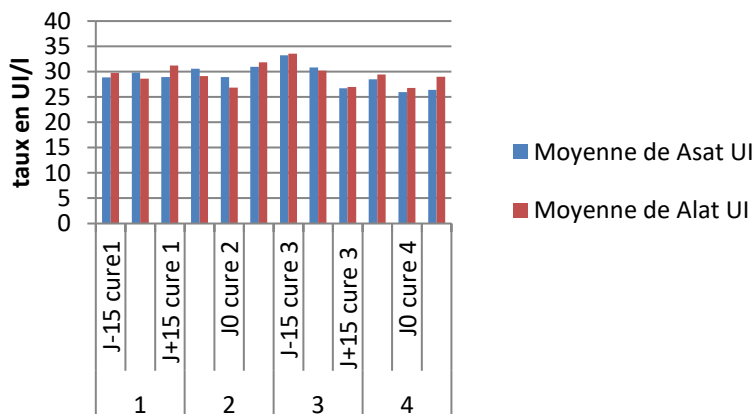


Annexe 6 : Evolution des PNN et Monocytes au cours du Lutathera®

**Variation Monocytes et PNN au cours du Lutathéra**



Annexe 7 : Variation des transaminases au cours du Lutathera®



## IX- Serment d'Hippocrate

### SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
  
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
  
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
  
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
  
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## Résumé

### Introduction

Le traitement des tumeurs neuroendocrines digestives métastatiques ou inopérables progressives par radiothérapie interne vectorisée à l'aide du  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE est indiqué en deuxième ligne après échec des analogues de la somatostatine. Dans le cadre de son AMM récente, quatre injections sont préconisées, espacées de deux mois. Cependant le lien entre l'activité injectée, fixe (7.4GBq par cycle), et la dose reçue par les tumeurs et les organes critiques est propre à chaque patient et à chaque lésion en fonction de la biodistribution. En radiothérapie interne vectorisée, la dose absorbée est un des paramètres déterminants de l'efficacité thérapeutique et de la survenue d'éventuels effets secondaires. L'objet de notre étude est d'analyser la relation dose-effet en termes d'efficacité et de toxicité.

### Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée à l'institut de cancérologie de Montpellier entre mai 2016 et mai 2018 incluant tous les patients ayant bénéficié d'un traitement par  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE depuis sa mise en place. Un recueil des données cliniques, biologiques, radiologiques a été réalisé. Des lésions cibles tumorales ont été définies et mesurées (taille et volume) sur le scanner pré-thérapeutique et à 3 mois post traitement. La dose absorbée a été estimée à l'aide du logiciel PLANET Dose<sup>®</sup> sur les lésions cibles mais également sur les organes à risque (moelle osseuse, rein, foie). L'analyse dosimétrique était basée sur la réalisation de 4 SPECT/CT à 4h, 24, 72h et 192h post injection (cures 1 et 2). Les données dosimétriques ont été corrélées aux données d'efficacité et de toxicité.

### Résultats

22 patients ont été inclus, dont 13 patients ont bénéficié de l'étude dosimétrique complète. Un total de 50 lésions cibles a été analysé. Selon les critères RECIST, 60% des patients présentaient une maladie stable à l'issue du traitement, 10% étaient en réponse partielle. 4 patients sont décédés de l'évolution de leur maladie. La dose absorbée cumulée (4 cycles) aux lésions variait entre 40 et 200 Gy. Cette dose absorbée était corrélée de manière modérée mais significative à la variation de taille et de volume lésionnel. Elle était significativement plus élevée pour les lésions Krenning 4 versus Krenning 2. La toxicité rénale était quasi nulle. Sur le plan hématologique on notait une lymphopénie chez tous les patients, dont 32% de grade 3. Il n'y a eu aucune toxicité hématologique de grade 4. La dose cumulée médiane au rein était de 15.2Gy et à la moelle de 1.18Gy. Aucune relation dose effet en matière toxicité n'a été mis en évidence.

### Conclusion

Dans notre étude, la relation dose effet concernant l'efficacité apparait modérée. Aucune relation dose effet en matière de toxicité n'a été retrouvée, et la toxicité rénale était quasi nulle. La poursuite d'études dosimétriques à plus grande échelle ainsi qu'une meilleure compréhension des mécanismes radiobiologiques permettra d'avoir une approche personnalisée du traitement par Lutathéra<sup>®</sup>.

**Mots clés :** radiothérapie interne vectorisée,  $^{177}\text{Lu}$  DOTATATE, tumeurs neuro-endocrines, relation dose effet, efficacité, toxicité, dosimétrie.