UNIVERSITE DE NANTES

_____

FACULTE DE MEDECINE

_____

Année : 2018 N° 2018-176

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

D.E.S. de **MEDECINE NUCLEAIRE**

par

Matthieu BARBAUD
né le 31/07/1990 à Orléans

_____

Présentée et soutenue publiquement le 23/10/2018

_____

EVALUATION PHENOTYPIQUE DES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES GASTRO-ENTERO-PANCREATIQUES BIEN DIFFERENCIEES PAR TEP-TDM AU ^{18}F-FDG ET TEP-TDM AU ^{68}Ga-DOTANOC - IMPACT SUR LE PRONOSTIC DES PATIENTS

_____

Président : Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Catherine ANSQUER

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE.
Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Votre vision de la médecine est un exemple pour tous.
Merci pour votre accompagnement et votre soutien tout au long de mon internat. Je suis honoré de pouvoir travailler à vos côtés.
Je vous exprime ici toute ma reconnaissance et mon admiration.

A Madame le Professeur Caroline BODET-MILIN.
Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Malgré les conditions peu favorables, tu as su être là pour m'épauler. Ton savoir et ta rigueur sont un modèle.
Qu'il me soit permis de te témoigner ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Eric FRAMPAS.
Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Catherine ANSQUER.
Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Finalement, que de péripéties et d'angoisse pour ce « petit » manuscrit. J'espère qu'il est à la hauteur des espérances que tu pouvais avoir.
Je te remercie d'avoir pris le temps de bien vouloir m'enseigner tes connaissances malgré que je ne sois pas l'élève le plus studieux.
Merci également pour ta gentillesse et ta patience (et ton sens du détail ?).

A mes collègues :

A tous les **médecins nucléaires « séniors »** qui ont accepté de m'accompagner au long de mon internat et ont participé à ma formation : Thomas, Bastien, Amandine, Fréderic, Nicolas, Mathilde, Bruno, Daniela, Maelle. Merci pour votre temps et votre bienveillance.

Je remercie particulièrement le **Docteur Caroline Rousseau** qui m'a fait découvrir un autre visage de la spécialité. J'ai été honoré de travailler avec toi et je ne te remercierais jamais assez de tout ce que tu as fait pour moi.

A Clément Bailly. Tu es une source d'inspiration depuis le début de mon internat. Merci.

A Vincent Fleury. La machine. Ta patience et ton calme n'ont d'égal que ton savoir (poésie). Merci pour ces deux semestres. A bientôt (autour d'un verre ?).

Aux physiciens, Ludo et Thomas. Le premier, pour sa bonne humeur, son aide inconditionnelle. Et le second pour son disponibilité et son soutien dans la dernière ligne droite de ce travail (sans toi, pas de stat… et pas de stat… pas de thèse… Merci !).

Aux manipulateurs de tous les services qui doivent supporter les internes et leurs humeurs… Je remercie bien évidemment l'équipe de choc de l'ICO (Nadia, Florian, Clément, Anthony …). C'est un plaisir de travailler à vos côtés.

Aux secrétaires/AMA. Particulièrement Elodie et Nathalie qui m'ont écouté me plaindre pendant environ 3 ans. Votre soutien m'a été d'une aide précieuse.

Je ne peux pas oublier de remercier mes **cointernes de cœur** : Jean-Charles (stay strong), Anne-Victoire et Cyrille. Parce que l'entraide est essentielle en médecine. Un bel avenir vous attend les « p'tits ». (Pensée pour Antoine que je ne pas assez cotoyé, mais on a bien ri).

A mes **cointernes des autres services** : Diane, pour avoir supporté ma présence 6 mois (quel courage) ainsi que Charlotte et Julien, mes frères ennemis.

Aux équipes de **cardiologie** (Loïx, Maxime, Stéphane, Cuong, Claire), de **radiologie** (Caroline, Nounou, Mathilde, Elodie, Chanchan, Frifri) de Saint Nazaire et d'**oncologie** de l'ICO (Damien et Julia). Merci d'avoir pris le temps de former un médecin nucléaire à vos belles spécialités.

A Henri Becquerel. « En reconnaissance des services extraordinaires qu'il a rendus en découvrant la radioactivité spontanée ».
A Marie et Pierre Curie. « En reconnaissance de leurs services rendus, par leur recherche commune sur le phénomène des radiations découvert par le professeur Henri Becquerel ».

A la famille et aux amis :

A mes parents. Pascale et Denis. Sans vous, rien n'aurait pu être possible. Vous avez su être présents à chaque instant, tout au long de ces années, pour certaines plus difficiles que d'autre. Je ne pourrais jamais vous rendre tout ce que vous m'avez apporté.
Vous rendre fiers serait ma plus grande réussite.

A Morgan. Tu m'as accompagné tout au long de ce travail (et plus encore). Ta gentillesse et ta douceur me poussent à être meilleur chaque jour. A toutes nos aventures à venir.

A mes grands-parents. René, Huguette et Marie-Jeanne (et Jacques que j'aurais aimé connaître davantage). Vous me rappelez d'où je viens. Vos valeurs me guideront.

A Alexis. Parce que certaines amitiés ne connaissent aucune limite.

A Buss. Je ne sais pas si je mérite un ami comme toi. J'aimerais pouvoir te le rendre, même un peu. Merci de toujours être là.

A Romano. Je serai un chouette tonton. Et ce qui se passe dans l'octogone reste dans l'octogone. C'est la règle. **A T'sik** qui était là au tout début. Nous sommes liés l'ami !

A mes colocs, Samoussa, Nanal, Thiau et Marchal. Qui a dit la meilleure coloc' du monde ? Moi j'ai rien dit ! Merci pour votre amitié et votre folie les vieux frères. Azy'

A Colette, Laurette, Jack et Wassim. Je n'aurais pas pu rêver meilleures cointernes pour débuter cet internat. A nos soirées, visites avec carafe, parties de billard… Merci pour tout.

Aux Nazes présents depuis le début et à ceux qui nous ont rejoints en cours de route (je m'excuse de ne pas faire de liste mais je crains d'oublier des gens…). Quelle belle équipe ! Merci pour tous ces bons moments passés et à venir.

Aux clermontois, et particulièrement Benji, Manon (x2), Caro, Lucie et Agathe que je ne vois pas assez. Ces 6 années sont passées trop vite…

Aux Patix. Merci d'avoir su me redonner le sourire. Plus qu'une fanfare, une famille. J'espère que cette thèse « fixe » suffisamment pour toi Bénou !

A Quentin. *Mon étoile.*

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS **2**

TABLE DES MATIERES **6**

LISTE DES FIGURES **8**

LISTE DES TABLEAUX **10**

LISTE DES ANNEXES **10**

LISTE DES ABREVIATIONS **11**

INTRODUCTION **12**

ETAT DES CONNAISSANCES **13**

PARTIE 1 : TUMEURS NEURO-ENDOCRINES 14

I) Généralités : 14

II) Diagnostic des TNE GEP : 21

III) Prise en charge des TNE GEP : 26

IV) Différentes modalités thérapeutiques anti-tumorales des TNE GEP : 32

PARTIE 2 : IMAGERIE DES TNE GEP 36

I) Imageries conventionnelles : 36

II) Imageries fonctionnelles : 37

ETUDE NANTAISE **47**

I) OBJECTIFS : 48

II) MATERIELS et METHODES : 48

A) Population : 48

B) Etape du marquage du ^{68}Ga-DOTANOC : 49

C) Examens TEP-TDM au ^{18}FDG et au ^{68}Ga-DOTANOC : 50

D) Analyse statistique : 51

III) RESULTATS : 52
A) Caractéristiques de la population : 52
B) Constatations lors des examens TEP-TDM : 55
D) Etude de l'impact pronostique des TEP-TDM dans la population globale : 61
E) Etude de l'impact pronostique des TEP chez les patients métastatiques: 65
F) Etude de l'impact pronostique des TEP des tumeurs primitives localisées : 68
G) Comparaison des groupes selon la localisation primitive pancréatique ou grêlique: 69
IV) DISCUSSION : 73
V) CONCLUSION : 81
ANNEXES 82
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 87

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution de l'incidence de l'ensemble de TNE et des autres tumeurs malignes entre 1973 et 2012 [3] 15

Figure 2 : Evolution de l'incidence des TNE par site (en haut) et en fonction du stade d'évolution et du grade histo-pronostique (OMS 2010) entre 1973 et 2012 [3] 16

Figure 3 : Répartition des TNE selon leur site primitif [5] 17

Figure 4 : Survie globale des TNE suivant leur site et en fonction de leur stade (A) ou du grade (B) (OMS 2010). a : suivi maximum de 360 mois [3] 17

Figure 5 : Place des différentes options thérapeutiques dans les TNE bien différenciées avec métastases non résécables (CEIH : chimio-embolisation intra-hépatique ; RIV : radiothérapie interne vectorisée)[6] 31

Figure 6 : Schéma du principe général de la tomographie par émission de positons 38

Figure 7 : Représentation schématique des molécules de glucose et de ^{18}FDG 39

Figure 8 : Schéma du métabolisme du FDG dans une cellule saine (à gauche) et une cellule tumorale (à droite) 39

Figure 9 : Répartition physiologique du ^{18}FDG sur une imagerie TEP « corps entier » en MIP (Maximum Intensity Projection) 40

Figure 10 : Survie sans progression (PFS) et survie globale (OS) en mois selon le statut de la TEP-TDM au ^{18}FDG [55] 41

Figure 11 : Répartition physiologique de la 18F-DOPA sur une imagerie TEP « corps entier » en MIP. 42

Figure 12 : Structure commune des peptides analogues de la SST radiomarqués (adapté de Antunes et al.[58]*)* 43

Figure 13 : Répartition physiologique du ^{68}Ga-DOTANOC sur une imagerie TEP « corps entier » en MIP 44

Figure 14 : Flow-chart de la sélection des patients dans l'étude 49

Figure 15 : Répartition des tumeurs primitives au sein de la population 52

Figure 16 : Répartition des atteintes métastatiques chez les patients avec une maladie avancée 53

Figure 17 : Patiente de 78 ans. TNE grêlique métastatique hépatique (grade G2, Ki67 à 4%). Une lésion discordante FDG+ (flèches rouges). Nombreuses lésions visibles seulement sur le DOTANOC (flèches bleues) 57

Figure 18 : Patiente de 59 ans. TNE pancréatique d'emblée métastatique hépatique et ganglionnaire (grade G2, Ki67 à 4%). TEP-TDM au ^{18}FDG considérée négative (MIP de droite) et TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC positive (MIP de gauche) avec nombreuses lésions discordantes DOTANOC + ... 57

Figure 19 : Répartition (en pourcentage) des grades histo-pronostiques OMS 2017 disponibles en fonction de la positivité des examens TEP-TDM au ^{18}FDG. Ki67 ≥ 10% « bleu foncé » et Ki67 < 10% « bleu clair » 59

Figure 20 : Survie sans progression au sein de la population suivant la positivité de l'examen TEP-TDM au ^{18}FDG (p=0,0002) 60

Figure 21 : Survie globale au sein de la population suivant la positivité de l'examen TEP-TDM au ^{18}FDG (p=0,0245) 60

Figure 22 : Courbes ROC en fonction de la « progression » : du ratio de SUVMax des lésions par patient */SUVMax foie en FDG (en haut) (AUC=0,808 ; p<0,0001) ; du ratio de SUVMax* des lésions par patient */SUVMoy foie en FDG (au milieu) (AUC=0,801 ; p=0,0001) ; de la SUVMax* des lésions par patient *(en bas) (AUC=0,795 ; p=0,0001)* 62

Figure 23 : Survie sans progression en fonction du ratio de la SUVMax des lésions par patient /SUVMax du foie en TEP-TDM au ^{18}FDG en utilisant le seuil de 1,63 (p=0,0042) 63

Figure 24 : Survie sans progression en fonction du ratio de la SUVMax des lésions par patient /SUVMoy du foie en TEP-TDM au ^{18}FDG en utilisant le seuil de 2,75 (p=0,0166) 63

Figure 25 : Survie sans progression en fonction de la SUVMax des lésions par patient en TEP-TDM au ^{18}FDG en utilisant le seuil de 7,59 (p=0,0078) 64

Figure 26 : Survie sans progression en fonction de la positivité de l'examen TEP-TDM au ^{18}FDG chez les patients métastatiques (p=0,0069) 67

Figure 27 : Survie sans progression en fonction du Ki67 (seuil de 11%) chez les patients métastatiques (p=0,0219) 67

Figure 28 : Diagrammes box plot de la répartition de la SUVMax par patient en fonction du grade (G1 ou G2) en TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC (à gauche) et en TEP-TDM au ^{18}FDG (à droite). 69

Figure 29: Diagramme box-plot de la répartition du Ki67 des sous-groupes de patients avec une TNE primitive grêlique ou pancréatique (p=0.912) 69

Figure 30 : Répartition (en pourcentage) des grades histo-pronostiques OMS 2017 disponibles en fonction de l'atteinte primitive pancréatique ou grêlique. Ki67 ≥ 10% « bleu foncé » et Ki67 < 10% « bleu clair » 70

Figure 31 : Diagrammes boxplot de la répartition de la SUV Max des lésions *par patient en fonction du type de tumeur primitive (pancréas ou grêle) en TEP-TDM au ^{18}FDG (p=0,48) (en haut) et en TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC (p=0,053) (en bas)* 71

Figure 32 : Survie sans progression en fonction de l'origine de la tumeur primitive (pancréas ou grêle) (p=0.6913) 72

Figure 33 : Survie globale en fonction de l'origine de la tumeur primitive (pancréas ou grêle) (p=0.8125) 72

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, biologiques et histoire naturelle des TNE GEP en fonction de leur origine embryologique [2] 14

Tableau 2 : Principaux syndromes oncogénétiques intégrant des formes familiales de TNE pancréatiques [6 (adapté de 7)] 18

Tableau 3 : Principaux syndromes sécrétoires liés à l'hypersécrétion hormono-peptidiques des TNE [6 (adapté de 7)] 22

Tableau 4 : Profil d'affinité des DOTA-peptides radiomarqués pour les récepteurs de la SST (hsst) 1 à 5. IC50 en nmol/l. Nombre d'études indépendantes entre parenthèses. ND = pas de données. Contrôle effectué avec la somatostatine-28. (adapté de Antunes et al.[58]*)* 43

Tableau 5: Caractéristiques générales de la population 54

Tableau 6 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec une TEP-TDM au ^{18}*FDG positive ou négative* 59

Tableau 7 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients en fonction d'une atteinte primitive pancréatique ou grêlique 70

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Classification OMS 2010 des TNE digestives [4] 82

Annexe 2 : Classification OMS 2017 des TNE digestives [11] 82

Annexe 3 : Classification TNM/UICC 2017 des TNE digestives[12] 83

Annexe 4 : Recommandations de prise en charge de TNE rectales bien différenciées G1 et G2 [27] 84

Annexe 5 : Algorithme de prise en charge des TNE digestives métastatiques quel que soit le siège de la tumeur primitive[13] 85

Annexe 6 : Algorithme de prise en charge des TNE digestives métastatiques, bien différenciées (G1 et G2), progressives, non résécables[13] 86

LISTE DES ABREVIATIONS

^{111}In : Indium 111

^{177}Lu : Lutetium 177

^{18}F : Fluor 18

^{18}FDG : 18-fluoro-déoxy-glucose

^{18}F-DOPA : ^{18}F-fluorodihydroxyphénylalanine

5 HIAA : acide 5-hydroxyindolacétique

5-FU : 5-Fluoro-uracile

^{68}Ga : Gallium 68

^{90}Y : Yttrium 90

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AUC : aire sous la courbe ("area under the curve")

CDT : Cancer différencié de la thyroïde

CEIH : Chimio-embolisation intra-hépatique

CgA : Chromogranine A

CMT : Carcinome médullaire de la thyroïde

DOTANOC : 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid- 1-Nal3-octreotide

ENETS : European Neuroendocrine Tumor Society

FWHM : Full Width at Half Maximum

GEP : Gastro-entéro-pancréatique

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

IRM : Imagerie Par Résonance Magnétique

keV : Kilo électron volt

MBq : Méga Becquerel

MiNEN : Mixed neuroendocrine and nonneuroendocrine neoplasm

MIP : Maximum intensity projection

NEM : Néoplasie Endocrinienne Multiple

NSE : Neuron Specific Enolase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OP : Ordinary Poisson

OSEM : Ordered Subset Expectation Maximization

PRC : pureté radio-chimique

PRRT : Peptide receptor radionuclide therapy

PSF : Point Spread Functions"

RCP : Réunion de concertation Pluri-disciplinaire

RECIST : Response evaluation criteria in solid tumours

RENATEN : Réseau National de Référence pour la prise en charge des Tumeurs neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héréditaires

RIV : Radiothérapie Interne Vectorisée

ROC : receiver operating characteristic

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

SST : Somatostatine

SUV : Standard Uptake Value

SZE : Syndrome de Zollinger Ellison

TDM : Tomodensitométrie

TEMP : Tomographie par émission monophotonique

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TNE : Tumeurs Neuro-endocrines

TOF : Temps de vol ("Time Of Flight")

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VHL : Von Hippel Lindau

VIP : Vasoactive intestinal peptide

INTRODUCTION

Les tumeurs neuro-endocrines (TNE) gastro-entéro-pancréatiques (GEP) représentent une entité rare de l'ensemble des tumeurs digestives (incidence estimée à moins de 1 % des tumeurs digestives). Avec une présentation très variable, associée à une symptomatologie clinique souvent fruste, et une évolution indolente, cette incidence est probablement sous-estimée. Ces tumeurs présentent des caractéristiques communes, génotypiques et phénotypiques avec notamment l'expression des récepteurs de la somatostatine. Cet élément a permis l'essor de plusieurs techniques d'imagerie nucléaire ciblant ces récepteurs afin de faciliter leur diagnostic, que sont l'Octréoscan® en scintigraphie monophotonique et plus récemment les traceurs en tomographie par émission de positions (TEP) tel que le ^{68}Ga-DOTANOC.

Par ailleurs, au cours de leur évolution qui reste le plus souvent lente, ces tumeurs peuvent présenter une modification de la pente évolutive ou une grande hétérogénéité inter-lésionnelle au sein d'un même patient, avec une agressivité et parfois une différenciation variables. Cette diversité influe sur l'éventuelle réponse aux traitements et sur la survie du patient.

Afin d'apprécier cette hétérogénéité tumorale, l'imagerie moléculaire/isotopique dispose de plusieurs traceurs. L'imagerie des récepteurs de la somatostatine et notamment la TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC permet de caractériser le phénotype endocrine bien différencié, souvent associé à un caractère indolent. Le ^{18}F-Fluorodéoxyglucose (^{18}FDG) est un traceur TEP moins spécifique permettant d'estimer le métabolisme glucidique des cellules, qui augmente globalement de manière proportionnelle au degré d'agressivité des tumeurs. L'association de ces deux traceurs semble prometteuse pour établir le phénotype de ces tumeurs particulières afin d'en améliorer la prise en charge.

L'objectif de ce travail est d'évaluer le phénotype des TNE GEP bien différenciées par l'association d'examens TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC et TEP-TDM au ^{18}FDG ainsi que l'impact de ces imageries sur le pronostic des patients.

ETAT DES CONNAISSANCES

PARTIE 1 : TUMEURS NEURO-ENDOCRINES

I) Généralités :

A) Origine embryologique :

Les tumeurs neuro-endocrines (TNE) sont une entité rare de lésions bénignes ou malignes appartenant à une grande famille de néoplasies issues de structures d'origines neurales et endocrines : le neuro-ectoderme et l'endoderme [1].

Les lésions neuro-ectodermiques sont représentées par les atteintes des organes endocrines (thyroïde, parathyroïdes et surrénales) : phéochromocytomes, carcinomes médullaires de la thyroïde ; et du système neural et extra-surrénalien : les paragangliomes.

Les tumeurs issues de l'endoderme (intestin primitif) sont observées dans les cellules endocrines dispersées au sein de différents organes, dit « système endocrinien diffus » et leurs principaux représentants sont les lésions broncho-pulmonaires et digestives.

Les TNE originaires de l'endoderme peuvent dépendre de différentes origines : l'intestin antérieur (foregut), moyen (midgut) et postérieur (hindgut), avec des caractéristiques proches mais des comportements différents.

Les principales caractéristiques sont reprises dans le tableau suivant :

Siège embryologique	Intestin antérieur	Intestin moyen	Intestin postérieur
sièges anatomiques principaux	larynx, bronche, thymus, pancréas estomac	iléon, appendice, colon droit	rectum
sécrétions hormonales	fréquentes, multiples	fréquentes	rares
syndrome de prédisposition héréditaire	<1-30%	exceptionnelle	exceptionnelle
tumeurs peu différenciées	fréquentes	exceptionnelles	rares
métastases extra-hépatiques en l'absence de méta hépatique	fréquentes	exceptionnelles	rares
présentation métastatique	10-60%	80% (sauf appendice < 5%)	5%

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, biologiques et histoire naturelle des TNE GEP en fonction de leur origine embryologique [2]

B) Epidémiologie :

Il est observé sur les dernières décennies une augmentation importante de l'incidence des tumeurs neuro-endocrines dans leur globalité comparativement au reste des tumeurs. Ainsi leur incidence est passée de 1.73 pour 100 000 habitants en 1973 à 6.98 pour 100 000 habitants en 2012 (figure 1)[3].

Au sein de la famille des tumeurs neuro-endocrines, les TNE GEP suivent cette augmentation globale tant pour les différents sites, le stade que le grade histo-pronostique OMS 2010 (annexe 1)[4] (figure 2).

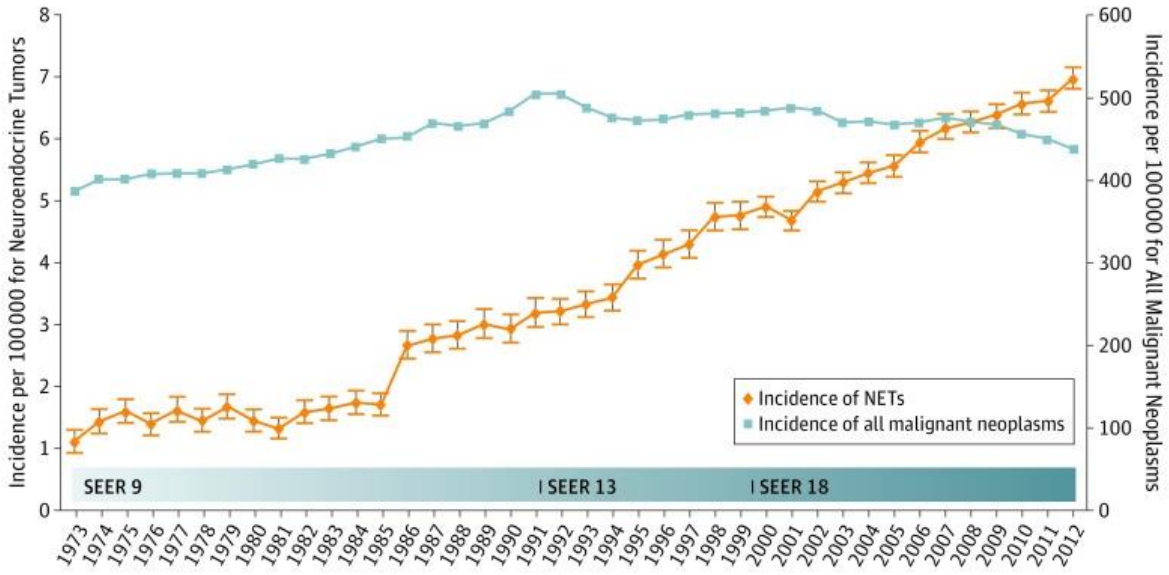


Figure 1 : Evolution de l'incidence de l'ensemble de TNE et des autres tumeurs malignes entre 1973 et 2012 [3]

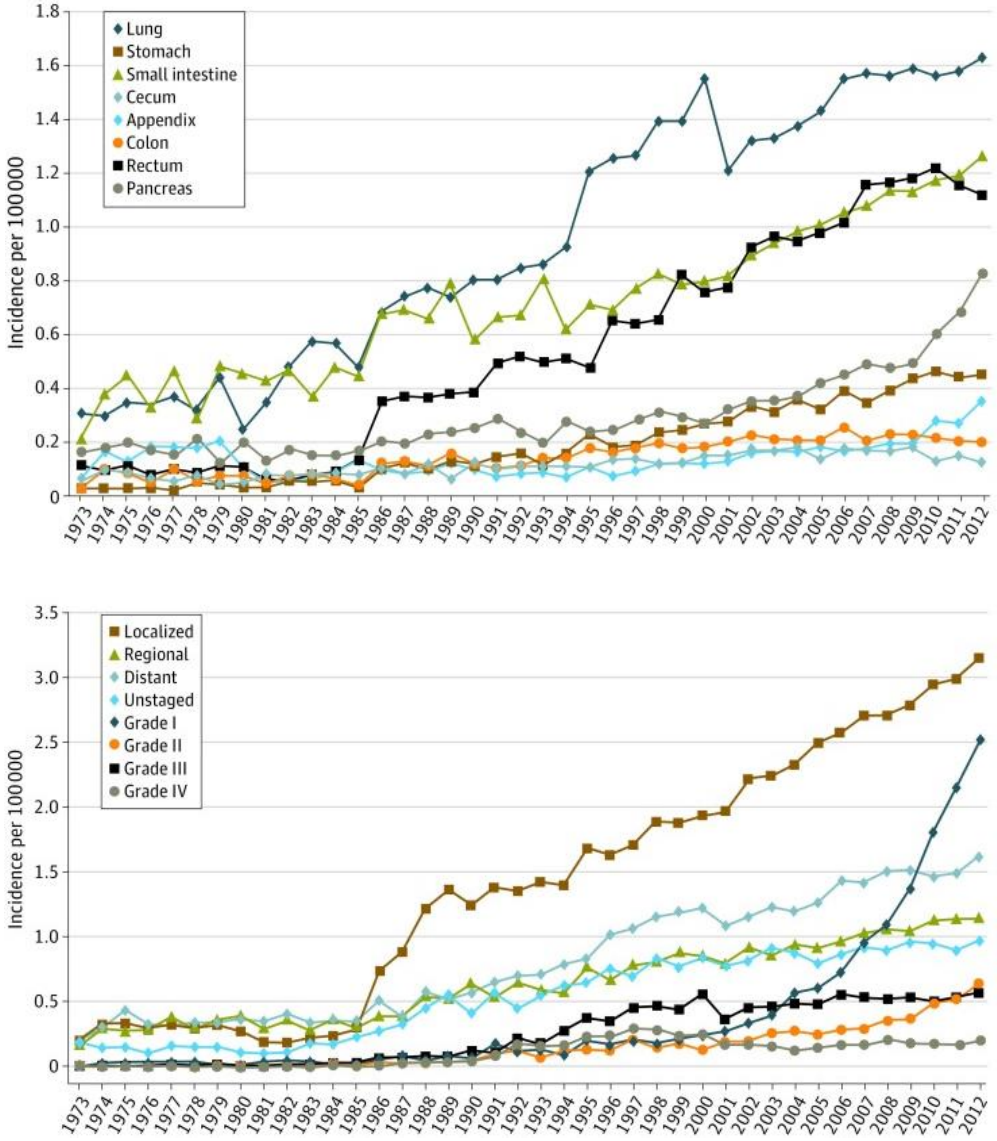


Figure 2 : Evolution de l'incidence des TNE par site (en haut) et en fonction du stade d'évolution et du grade histo-pronostique (OMS 2010) entre 1973 et 2012 [3]

En France, on estime l'incidence à environ 1000 nouveaux cas par an. Et comme les données internationales le suggèrent, celles en augmentation la plus marquée parmi les TNE GEP sont celles de l'intestin grêle et du rectum.

Les sites les plus fréquents des TNE issues du système endocrinien diffus sont représentés sur la figure suivante (figure 3)[5].

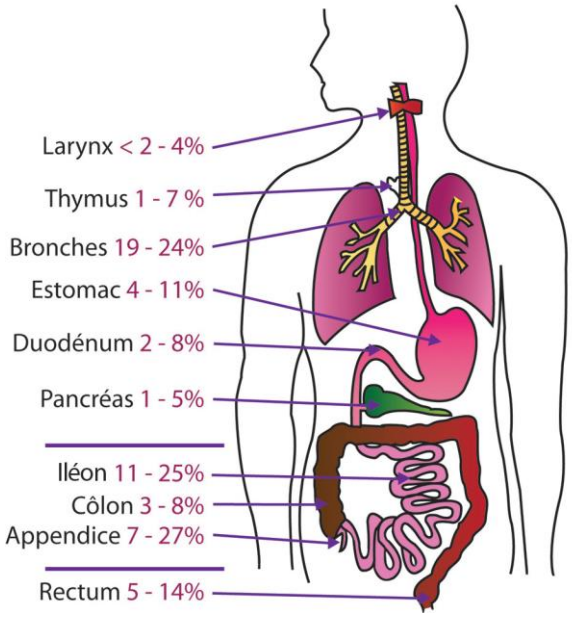


Figure 3 : Répartition des TNE selon leur site primitif [5]

En terme de mortalité, la survie globale toutes TNE confondues, stades et grades confondus est de 9.3 ans (112 mois) avec d'importantes différences en fonction du site initial, du stade et du grade histologique (figure 4) [3].

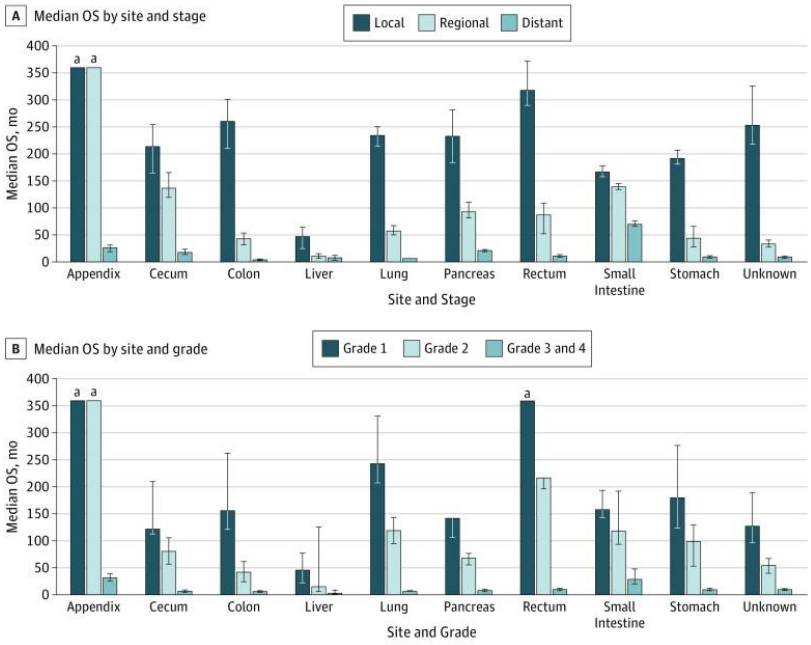


Figure 4 : Survie globale des TNE suivant leur site et en fonction de leur stade (A) ou du grade (B) (OMS 2010). a : suivi maximum de 360 mois [3]

Formes familiales :

Bien qu'étant la majorité du temps sporadiques, il existe des formes familiales de TNE qui s'intègrent dans des syndromes oncogénétiques, impliquant quasi-exclusivement des TNE duodéno-pancréatiques. Elles sont habituellement multiples et volontiers moins agressives que les formes sporadiques malgré un risque de récidive plus important.

Syndrome	Prévalence (pour 100 000)	Protéine mutée (localisation du gène)	Fréquence des TNE pancréatiques	Atteintes associées
Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)	4–10	Ménine (11q13)	70–90 %, dont 30–40 % sont infra-cliniques	Hyperparathyroïdie (99 %), adénomes antéhypophysaires (47 %), TNE bronchiques (8 %), thymiques (1 %) et gastriques (7 %), angiofibromes (64 %) et collagénomes (62 %), tumeurs surrénaliennes (16 %)
Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)	2–3	*VHL* (3p25)	12–17 %	Kystes (80 %) et cystadénomes séreux du pancréas (10 %), hémangioblastomes du névraxe (80 %) et rétiniens (50 %), tumeurs du sac endolymphatique (10 %), carcinomes et kystes rénaux (50 %), phéochromocytomes (15 %), cystadénomes de l'épididyme (40 %)
Maladie de von Recklinghausen (VRH) ou neurofibromatose de type 1 (NF1)	20	Neurofibromine (17q11.2)	0–10 %	Taches café au lait (100 %), neurofibromes cutanés (100 %), hamartomes de l'iris (95 %), gliomes des voies optiques (15 %), troubles neuropsychiatriques (50 %), phéochromocytomes (2 %)
Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	8–10	*TSC1* (9q34) ou *TSC2* (16p13)	< 5 %	Taches hypomélaniques (90 %), tumeurs sous-épendymaires (90 %), épilepsie (70 %), troubles neuropsychiatriques (70 %), angiomes faciaux (75 %), angiomyolipomes rénaux (80 %), rhabdomyomes cardiaques (35 %), fibromes unguéaux (50 %), hamartomes hépatiques (30 %), hamartomes rétiniens (50 %)

Tableau 2 : Principaux syndromes oncogénétiques intégrant des formes familiales de TNE pancréatiques **6** *(adapté de* **7***)*

C) <u>Particularités des TNE GEP</u> **8**:

Etant issues d'une origine embryonnaire proche, les TNE GEP présentent des caractéristiques communes. Certains marqueurs membranaires ou du cytosol sont fréquemment retrouvés en analyse immuno-histochimique comme les récepteurs de la somatostatine (SST), le N-CAM et le Neuron Specific Enolase (NSE). Dans le cas des TNE bien différenciées, les cellules tumorales sont monomorphes, de taille moyenne, à cytoplasme abondant et à limites nettes. Le noyau est le plus souvent ovoïde, à chromatine fine, « poivre et sel », comportant un ou plusieurs petits nucléoles bien visibles, et le stroma est le plus souvent hypervasculaire. La positivité de l'expression d'au moins deux marqueurs de TNE en immunohistochimie permet de confirmer le diagnostic. Ces marqueurs incluent la chromogranine A (CgA), le CD56 et la synaptophysine [9].

En plus de ces éléments cellulaires, certaines cellules neuro-endocrines possèdent une capacité de sécrétion de peptides ou d'amines qui sont des voies de sécrétion retrouvées dans les cellules endocrines ou nerveuses. Ceci qualifie le caractère fonctionnel ou non de la TNE et peut être le mode de découverte de la pathologie *(cf plus bas)*.

D) Classification histo-pronostique :

Le grade histo-pronostique est incontournable dans la classification, l'évaluation du pronostic et la décision thérapeutique. Cette analyse histologique est obtenue par prélèvement biopsique, au cours d'une endoscopie (ciblée par imagerie), ou mieux lors de l'exérèse chirurgicale d'une tumeur.

Le compte rendu anatomopathologique établit, selon les recommandations du réseau d'anatomopathologiques experts TENpath :

- La localisation anatomique
- Le type de prélèvement
- Les caractères macroscopiques (si disponibles) : nombre et taille des tumeurs visibles
- Arguments diagnostiques :
    - histologiques: tumeur bien ou peu différenciée ; en cas de carcinome peu différencié type à petites ou à grandes cellules
    - immunohistochimiques : chromogranine A, synaptophysine
- Grade histologique (voir plus bas) :
    - index mitotique: valeur absolue
    - index Ki67[10]: valeur absolue
    - Grade G1, G2, ou G3
- Classification OMS 2017 (*cf* plus bas) [11]
- Extension de la tumeur :
    - Invasion locale
    - Etat des limites, mesure des marges
- Stade TNM 2017 (annexe 3)[12]: pT/pN et nombre de ganglions métastatiques/examinés

- Autres informations :
    - Autres facteurs histo-pronostiques (emboles vasculaires, engainements périnerveux…)
    - Lésions associées du tissu péritumoral

En 2017, la classification OMS des TNE a évolué pour les TNE pancréatiques et est applicable à l'ensemble des TNE digestives[11]. Cette évolution permet notamment de différencier les TNE bien différenciées à fort indice de prolifération (grade 3) et les carcinomes neuro-endocrines peu différenciés.

Classification OMS 2017 (annexe 2) [11] *:*

- Tumeur neuroendocrine G1
- Tumeur neuroendocrine G2
- Tumeur neuroendocrine G3
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à grandes cellules
- Tumeur mixte neuroendocrine - non neuroendocrine (MiNEN)

Définition des grades OMS 2017 [13] *:*

Grade	Indice mitotique (pour 10 CFG*)	Indice de prolifération Ki67 (%¤)
G1	< 2	< 3
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

**10 CFG (champs a fort grandissement) = 2 mm2. Au moins 50 champs sont évalués dans les zones de plus haute densité mitotique ; la valeur est ramenée à une valeur moyenne pour 10 champs représentant 2 mm2*
¤ Anticorps MiB1 ; % sur 500 cellules tumorales dans les zones les plus riches en cellules positives

II) Diagnostic des TNE GEP :

A) Manifestations cliniques :

Le diagnostic des TNE digestives est souvent retardé (parfois de plusieurs années) de par une petite taille des lésions, leur caractère fréquemment asymptomatique et par la grande variété de signes cliniques chez chaque patient.

Plusieurs modes de révélation des TNE digestives peuvent être retrouvés :

- Un syndrome tumoral pouvant s'accompagner de douleurs abdominales, troubles du transit, nausées ou plus spécifiquement un ictère ou une pancréatite pour les TNE duodéno-pancréatiques ou un syndrome occlusif ou des saignements digestifs pour les TNE intestinales. Cependant ce syndrome tumoral apparait souvent tardivement dans l'évolution de la maladie (locale ou métastatique).
- Une découverte fortuite lors de la réalisation d'un examen d'imagerie ou endoscopique. Les lésions sont plus fréquemment de petites tailles et souvent asymptomatiques.
- Lors de manifestations d'un syndrome sécrétant.

Comme vu plus haut, certaines cellules neuro-endocrines dites fonctionnelles ont la capacité de sécréter des peptides ou des hormones (environ 10 à 15% des cas)[7]. En fonction de la molécule secrétée différents symptômes peuvent être observés et ceux-ci nécessitent une prise en charge symptomatique particulière (tableau 3).

Syndromes hormonaux	Hormones/Peptides	Manifestations cliniques	Manifestations biologiques	Traitement
Syndrome carcinoïde	Sérotonine, histamine, dopamine, prostaglandines, tachykinines	Flushs, diarrhée, douleurs abdominales, valvulopathie, télangiectasies, cyanose faciale, bronchospasme, pellagre	Élévation des 5-HIAA urinaires	Analogues de la somatostatine, interféron α
Insulinome	Insuline	Symptômes neuro-glucopéniques (céphalées, confusion, flou visuel, irritabilité, amnésie, asthénie) et symptômes adrénergiques (palpitations, tremblements, sueurs, nausées) majorés lors du jeûne	Hypoglycémie associée à des concentrations sanguines élevées d'insuline, de pro-insuline et de peptide C	Apports suffisants en sucre, diazoxide, analogues de la somatostatine, évérolimus
Gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison)	Gastrine	Douleurs abdominales, ulcères peptiques, reflux gastro-œsophagien avec œsophagite, hémorragie digestive, diarrhée cédant aux IPP, nausées/vomissements, perte de poids	Hypergastrinémie à jeun, élévation débit acide basal, test à la sécrétine	Inhibiteurs de la pompe à protons
VIPome (syndrome de Verner-Morrisson)	VIP	Diarrhée aqueuse, déshydratation, douleurs abdominales, perte de poids	Élévation du VIP plasmatique, hypokaliémie, hypochlorhydrie acidose métabolique	Analogues de la somatostatine, réhydratation
Glucagonome	Glucagon	Diabète, diarrhée, érythème nécrolytique migrateur, phlébite, perte de poids, troubles psychiatriques, troubles visuels	Élévation du glucagon plasmatique, hyperglycémie, anémie	Analogues de la somatostatine

Tableau 3 : Principaux syndromes sécrétoires liés à l'hypersécrétion hormono-peptidiques des TNE [6] *(adapté de* [7]*)*

B) <u>Bilan biologique :</u>

Le principal marqueur biologique des TNE est la chromogranine A (CgA). Sa mesure plasmatique est simple mais les variabilités inter et intra-individuelles sont importantes. Sa sensibilité est bonne mais sa spécificité moyenne. Il existe des risques de faux positifs que sont notamment toutes les situations d'hypergastrinémie : traitement par inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) (ces derniers doivent être arrêtés 7 jours minimum avant un dosage de la CgA et au mieux 14 jours), gastrite atrophique fundique, ou insuffisance rénale. Un dosage élevé ne doit donc être interprété qu'en cas de gastrinémie (hors gastrinome) ou de créatininémie normales. Outre son intérêt diagnostique, cette mesure présente l'avantage d'être corrélée au volume tumoral[14]. Ainsi sa sensibilité est faible (<50%) pour les TNE localisées mais augmente dans les stades métastatiques (70-100%).

Le second marqueur utile est le dosage urinaire de l'acide 5-hydroxyindolacétique (5HIAA) dans les cas de TNE du grêle, d'autant plus en présence d'un syndrome carcinoïde. En effet le 5HIAA est un métabolite de la sérotonine. Un recueil des urines sur 24h est nécessaire pour son dosage, associé à un régime alimentaire approprié. Ses performances diagnostiques sont bonnes avec malgré tout une variabilité inter et intra-individuelle importante et

notamment un risque de faux-positifs dus aux médicaments et/ou aliments riches en tryptophane et/ou sérotonine. Des taux élevés de 5HIAA sont associés à un pronostic péjoratif et à la survenue d'une cardiopathie carcinoïde[15]. Le dosage de la sérotonine n'est plus pratiqué (faux-positifs trop importants).

Dans le cas des TNE fonctionnelles, le dosage spécifique des peptides (gastrine, insuline, glucagon, VIP…) est orienté par la symptomatologie clinique. Des tests dynamiques peuvent venir compléter le bilan biologique.

Le dosage du NSE doit être réservé aux carcinomes neuro-endocrines peu différenciés.

En cours de suivi, il faut essayer de garder la même méthode de dosage de la CgA, des peptides ou des hormones.

C) Bilan morphologique initial :

D'après le thésaurus national de cancérologie digestive les explorations morphologiques doivent comprendre[13] :

- Une tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne avec systématiquement un temps artériel tardif (30 sec) et portal (70-90 sec) car certaines TNE bien différenciées sont très vascularisées et prennent le contraste au temps artériel puis se lavent au cours de la phase portale.
- Une TDM thoracique si tumeur métastatique ou localement avancée (T4, N+) ou de site primitif inconnu ou en cas de NEM1 ou de point d'appel clinique.
- L'IRM avec injection de Gadolinium est plus performante que la TDM pour l'étude du pancréas et la détection des métastases hépatiques et osseuses. Elle doit comporter des séquences de diffusion pour la détection des métastases de petite taille. Cette exploration est essentielle en cas d'atteinte hépatique afin d'évaluer la meilleure stratégie thérapeutique et le suivi.

- L'écho-endoscopie est utile au bilan des lésions gastriques, duodénales, pancréatiques et rectales semblant résécables. Elle est inutile en cas de lésions fundiques multiples développées sur gastrite atrophique fundique (risque de malignité faible pour les lésions < 1cm).

- *Pour les TNE bien différenciées* :
    - Une scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan®). Si disponible, préférer la réalisation d'une TEP-TDM avec analogues de la somatostatine en raison de leurs meilleures performances diagnostiques.
    - TEP-TDM au ^{18}F-FDG en cas d'Octréoscan® négatif et de taille tumorale > 1 cm et pour les TNE avec indice de prolifération élevé : Ki67 > 10% (seuil non parfaitement défini).
    - En cas de métastases hépatiques neuroendocrines avec primitif inconnu :
        - Une sécrétion hormonale ou le profil immuno-histochimique peut orienter le bilan d'extension
        - Faire un examen d'imagerie nucléaire performant : TEP-TDM aux analogues de la somatostatine ou ^{18}F-DOPA selon le contexte.
        - Si appendicectomie antérieure, vérifier l'absence de TNE appendiculaire sur le compte-rendu anatomopathologique
        - Echo-endoscopie de la région duodeno-pancreatique, gastroscopie avec examen attentif du duodénum et de la papille ;
        - Coloscopie avec iléoscopie (les TNE iléales peuvent être détectées à l'ileoscopie) ;
        - Entero-scanner : l'existence d'un paquet ganglionnaire mésentérique est très en faveur d'une TNE du grêle ;
        - Penser à un primitif non digestif : thoracique (TDM thoracique), un carcinome médullaire de la thyroïde (calcitonine sérique très sensible mais non spécifique et ACE), un paragangliome ou un pheochromocytome (métanéphrines urinaires ou plasmatiques).

- Carcinomes neuro-endocrines peu différenciés : TEP-TDM au ^{18}FDG. Pas d'indication d'imagerie des récepteurs de la somatostatine. IRM cérébrale systématique à la recherche de métastases.

Il peut être proposé en option, notamment en cas de suspicion non prouvée de TNE du grêle sur paquet ganglionnaire mésentérique :

- Une TEP-TDM à la ^{18}F-DOPA peut montrer la (ou les) tumeurs primitives.
- Eventuellement à compléter d'une iléoscopie ou entéroscanner.
- L'exploration par vidéo-capsule a peu d'intérêt.

Aucun bilan d'extension n'est recommandé dans les cas de :

- TNE appendiculaires et rectales bien différenciées (G1) < 1 cm si la résection a été complète.
- TNE fundiques bien différenciées G1 < 1 cm (T1) dans un contexte de gastrite fundique chronique ou de NEM 1 (ces lésions ne présentent pas de potentiel métastatique même si elles sont nombreuses).

III) Prise en charge des TNE GEP :

Il est préférable que les dossiers soient discutés lors de réunions de concertation pluridisciplinaire (réseau RENATEN) pour définir la meilleure prise en charge pour le patient. Celle-ci repose sur des données histologiques (type et grade de la tumeur), d'imageries morphologiques et métaboliques, du stade d'évolution, du bilan biologique, du caractère fonctionnel et des comorbidités du patient.

A) Traitements des symptômes liés aux sécrétions tumorales[13] :

Le traitement des syndromes sécrétoires est primordial et doit débuter rapidement après les prélèvements des marqueurs biologiques (voire en urgence pour le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE))[16] (*cf* tableau 3).

Dans le cas du SZE, le traitement par IPP à fortes doses doit être adapté à la réponse clinique, endoscopique et sécrétoire (débit acide basal résiduel < 10 mmol H+/h) et n'être arrêté sous aucun prétexte.

Pour l'insulinome, l'éducation du patient et de son entourage est essentielle. Les apports en sucres doivent être suffisants. Le traitement de référence est le diazoxide. Les analogues de la somatostatine peuvent être utilisés en cas d'échec mais après initiation en milieu hospitalier (risque d'hypoglycémies paradoxales)[17]. L'Everolimus® peut être proposé pour les insulinomes métastatiques avec hypoglycémies persistantes[18].

Les syndromes carcinoïdes, les diarrhées sur VIPome et les hyperglycémies des glucagonomes doivent être traités par les analogues de la somatostatine à doses adaptées aux symptômes. En option les interférons α (les formes pégylées semblent plus efficaces mais n'ont pas l'AMM) peuvent être employés[19]. Le syndrome carcinoïde s'accompagne le plus souvent d'une élévation des taux urinaires de 5HIAA. Dans le cas contraire, il faut rechercher une autre cause aux diarrhées : pullulation microbienne en cas d'obstacle chronique sur le grêle ou conséquences mécaniques et fonctionnelles d'une résection iléo-colique droite.

Les diarrhées sous analogues de la somatostatine peuvent être améliorées par apport (systématique ou non) d'enzymes pancréatiques en raison de la stéatorrhée secondaire à l'insuffisance pancréatique exocrine.

En cas d'échec des traitements symptomatiques, une prise en charge anti-tumorale peut être envisagée : radio/chimio-embolisation hépatique, radiothérapie interne vectorisée (RIV), chirurgie de réduction tumorale, sunitinib[20]…

B) Prise en charge anti-tumorale des TNE non métastatiques bien différenciées (G1 et G2) :

a) TNE duodéno-pancréatiques bien différenciées (G1 et G2) [13,21] *:*

Le traitement curatif repose sur la chirurgie, même en cas d'extension loco-régionale, sauf risque opératoire ou conséquences fonctionnelles trop élevées. Elle doit être réalisée si possible en centre expert afin de limiter le risque péri-opératoire et après vérification de l'absence de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1).

Les TNE de la tête du pancréas non fonctionnelles, de moins de 2 cm peuvent être surveillées, notamment si elles ne sont pas accessibles à une énucléation, à condition que le diagnostic soit formel, qu'elles soient de grade 1 et asymptomatiques. Le suivi est effectué par l'écho-endoscopie ou par l'IRM si la tumeur est parfaitement visible avec cet examen. Le rythme proposé est le suivant : à 6 mois puis tous les ans et discuter la chirurgie en cas d'augmentation de la taille.

En cas de NEM1, l'indication chirurgicale reste limitée à des situations particulières : tumeurs de plus de 2 cm ou dont la taille augmente ou présence d'adénopathies, tumeurs fonctionnelles de type insulinome, glucagonome ou VIPome. Celle-ci doit être réalisée dans un centre expert après décision en réunion RENATEN. Elle doit s'accompagner d'explorations per-opératoire de la cavité abdominale : exploration de toute la cavité abdominale (tumeurs de site inhabituel), échographie pancréatique, trans-illumination duodénale endoscopique et duodénotomie systématique à la recherche de gastrinomes duodénaux souvent infracentimétriques en cas de SZE.

b) <u>TNE du grêle bien différenciées (G1 et G2) :</u>

La résection chirurgicale doit être systématiquement proposée, même en cas de métastases hépatiques non résécables, car elle semble être associée à un meilleur pronostic[22] et permet de prévenir certaines complications liées à l'obstruction digestive, la mésentérite rétractile et la carcinose péritonéale [13,23]. L'ensemble de l'intestin grêle doit être exploré du fait de la fréquente multiplicité de ces tumeurs (20 à 40 %). La résection intestinale doit être la plus limitée possible étant donné le risque ultérieur de syndrome de grêle court. Le curage ganglionnaire doit être systématique [24,25].

L'étendue du curage ganglionnaire reste controversée[26].

Une exploration systématique du parenchyme hépatique peropératoire est recommandée par inspection visuelle et échographie hépatique. En cas de lésion détectée, un prélèvement à visée anatomopathologique est nécessaire.

Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.

Toutefois, si un curage optimal n'a pu être obtenu lors d'une première intervention, une reprise chirurgicale doit être discutée, en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) RENATEN.

*c) <u>TNE coliques et rectales bien différenciées (G1 et G2)</u> **[27]** <u>:</u>*

Pour les TNE colique le traitement de référence est la chirurgie carcinologique au même titre que les adénocarcinomes[28].

Les TNE rectales sont le plus souvent réséquées en première intention lors de leur découverte, généralement fortuite, endoscopique. Dans ce cas, les explorations complémentaires ne sont pas nécessaires si la tumeur a été enlevée en totalité, est de Grade G1, et inférieure à 1 cm (T1a).

Dans les autres cas, la prise en charge dépend de la taille de la tumeur.

Les différentes stratégies sont résumées en annexe 4.

d) <u>TNE appendiculaires bien différenciées (G1 et G2) [13,29] :</u>

Les TNE appendiculaires sont le plus souvent découvertes fortuitement à l'occasion d'une intervention chirurgicale réalisée pour un syndrome appendiculaire.

- Si la tumeur est ≤ 1 cm, grade 1 avec une résection complète (R0), aucune prise en charge complémentaire n'est nécessaire (tumeur sans risque évolutif). Il n'y a pas de recommandation pour les tumeurs G2 < 1 cm : simple appendicectomie ou colectomie droite.
- > 2 cm : une colectomie droite avec curage ganglionnaire après bilan d'extension complet et recherche de métastases ganglionnaires et hépatiques est recommandée.
- Entre 1 et 2 cm : discussion de chirurgie complémentaire (colectomie droite avec curage) si base appendiculaire envahie, métastases ganglionnaires, extension dans le meso-appendice > 3 mm (pT3 selon l'ENETS), emboles veineux ou lymphatiques, G2.
- Colectomie droite avec curage ganglionnaire si tumeur adénocarcinoïde (ou « *goblet cell carcinoid »*) (MiNEN)).
- Pas d'indication a un traitement adjuvant sauf certaines MiNEN.

e) <u>TNE gastriques bien différenciées (G1 et G2) [13,30] :</u>

Dans le cadre des TNE gastriques développées sur gastrite atrophique fundique ou SZE/NEM1, la prise en charge dépend de la taille de la tumeur :

- ≤ 1 cm et G1 : ce sont des tumeurs sans risque métastatique, même lorsqu'elles sont très nombreuses ne nécessitant pas d'exploration complémentaire à visée tumorale. Résection endoscopique ou surveillance simple de la muqueuse atrophique.
- > 1 cm sans invasion de la musculeuse ni métastase ganglionnaire et G1: résection endoscopique par mucosectomie ou dissection sous-muqueuse.
- > 1 cm et invasion de la musculeuse ou métastases ganglionnaires ou G2 « fort » : discussion de résection chirurgicale de la tumeur ou des tumeurs ayant ces caractéristiques et résection endoscopique des autres tumeurs ou antrectomie (qui peut permettre la disparition des petites tumeurs associées par normalisation de la gastrinémie). Très exceptionnellement gastrectomie totale.

- Cas particulier des G2 « faible » < 1 cm : résection endoscopique après écho-endoscopie
- L'intérêt des analogues de la somatostatine à visée anti-tumorale n'est pas prouvé.

Pour les TNE gastriques dites sporadiques (de type 3), la résection chirurgicale carcinologique comme pour les adénocarcinomes est indiquée. Un traitement adjuvant n'est pas recommandé.

C) Prise en charge anti-tumorale des TNE métastatiques bien différenciées (G1 et G2)[13] :

L'atteinte métastatique des TNE digestives comprend essentiellement l'atteinte hépatique qui représente un pronostic majeur de l'évolution de ces tumeurs.

Les différentes modalités de prise en charge de ces TNE sont reprises dans le thésaurus national de cancérologie digestive (annexes 5 et 6)[13].

Du fait d'une croissance souvent lente des TNE bien différenciées, l'appréciation de l'évolutivité tumorale doit parfois se faire sur des longues périodes et peut nécessiter de se référer à des examens faits 6 mois ou 12 mois plus tôt (voire encore plus). L'IRM hépatique est l'examen radiologique de choix.

La résection/destruction thermique (radiofréquence ou micro-onde) des métastases hépatiques synchrones ou métachrones dans le cas des TNE bien différenciées doit se discuter si l'ensemble des lésions (tumeur primitive et métastases) semblent résécables en totalité (R0), en cas de croissance tumorale « lente » (après un temps d'observation suffisant) (classiquement avec un indice de prolifération Ki67 ≤ 10%), et en l'absence de métastases extra-hépatiques dominantes.

Les indications de traitement anti-tumoral non chirurgical :

- métastases non résécables ;
- métastases évolutives selon les critères RECIST[31] (imagerie à 3 mois, puis tous les 6 mois par IRM) ;

- persistance de symptômes sécrétoires ou tumoraux malgré le traitement symptomatique ;
- métastases extra-hépatiques (notamment osseuses) ;
- envahissement hépatique > 50 % ;
- symptômes liés à la masse tumorale ;
- retentissement sur l'état général.

Ainsi, le type de traitement dépend de plusieurs facteurs comme la localisation de la tumeur primitive (duodéno-pancréatique ou du tube digestif), les facteurs d'agressivité tumorale (grade, pente évolutive, existence de métastases extra hépatiques et osseuses), du volume tumoral hépatique, l'espoir de résécabilité secondaire et l'état général du patient.

La figure 5 représente un diagramme associant ces facteurs avec les différentes modalités thérapeutiques disponibles[6].

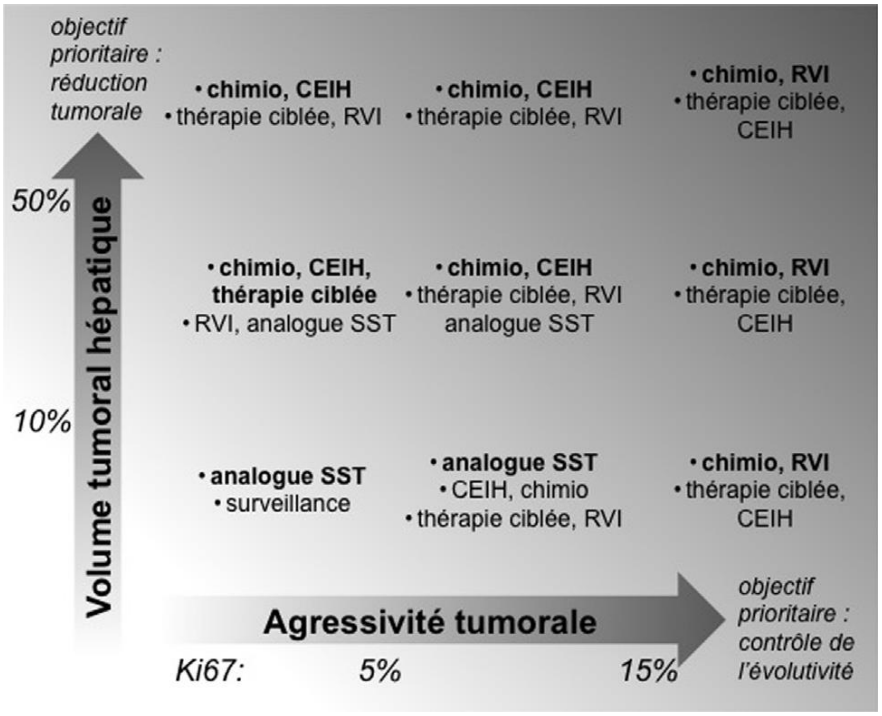


Figure 5 : Place des différentes options thérapeutiques dans les TNE bien différenciées avec métastases non résécables (CEIH : chimio-embolisation intra-hépatique ; RIV : radiothérapie interne vectorisée)[6]

L'évaluation de l'effet anti-tumoral repose sur la surveillance clinique, biologique et morphologique, à intervalles réguliers. La durée optimale des traitements (chimiothérapies ou thérapies ciblées) n'est pas clairement définie. L'arrêt des traitements peut se discuter en cas de toxicité (en veillant le plus possible à éviter les toxicités séquellaires). Si une progression est observée après une stabilité prolongée, le même traitement peut être repris.

D) Cas particulier des TNE métastatiques bien différenciées avec indice de prolifération élevé (Ki67 ≥ 20%) (G3) :

La distinction entre les TNE bien différenciées avec indice de prolifération élevé (Ki67 ≥ 20%) et les carcinomes neuro-endocrines peu différenciés est faite dans la nouvelle classification OMS de 2017 [11]. Une relecture dans le réseau TENpath semble essentielle pour distinguer ces deux entités.

Les recommandations pour les formes métastatiques de ces TNE bien différenciées G3 sont du niveau « avis d'experts » en l'absence de littérature suffisante.

Malgré cela, il est admis d'avoir recours au même traitement que les TNE bien différenciées G2 « agressives », avec chimiothérapie d'emblée, sans association préférentielle dans les TNE du pancréas[32]. Les sels de platine n'apportent pas de bénéfice clinique et leur utilisation même en cas de Ki 67 ≥ 55% n'est pas formelle[33].

IV) Différentes modalités thérapeutiques anti-tumorales des TNE GEP :

A) Analogues de la somatostatine :

Les antagonistes et agonistes des récepteurs de la somatostatine constituent une alternative à la surveillance des tumeurs non ou faiblement progressives en cas de TNE avancées, grade 1 avec faible envahissement hépatique (< 10%)[34], étendue aux TNE entéro-pancréatiques à Ki67 < 10% et/ou envahissement hépatique < 50%[35] avec une amélioration prouvée de la survie sans progression.

Des injections rapprochées seraient susceptibles de contrôler les patients en échappement. Enfin, l'efficacité de ces molécules sur la survie globale n'est pas parfaitement établie mais elles présentent une bonne tolérance pour la plupart des patients et n'empêchent pas l'administration concomitante ou ultérieure d'autres thérapies plus agressives[36].

B) Chimiothérapies systémiques :

Si l'objectif thérapeutique principal est la réduction de la masse tumorale afin d'envisager une chirurgie d'exérèse secondaire, la chimiothérapie est le traitement de choix[13,23]. Toutefois les TNE ne sont pas très chimio-sensibles de manière générale.

Le schéma « historique » est représenté par l'association streptozotocine + doxorubicine ou streptozotocine + 5-fluorouracile (5-FU) avec de bonnes réponses tumorales (40 à 70%) et une amélioration en terme de survie[36]. Les polychimiothérapies associant le 5-FU et la dacarbazine semblent également efficaces (réponse de 40 à 70% sur les TNE pancréatiques[37]). D'autres associations en seconde ligne sont possibles pour les patients en progression : gemcitabine + oxaliplatine, 5-fluorouracile + irinotécan, 5-fluorouracile + oxaliplatine…[13,36]

C) Traitements locorégionaux des métastases hépatiques :

Ces techniques de destruction (radiofréquence, micro-onde, cryothérapie) peuvent être utilisées seules ou en complément d'une résection chirurgicale. A 5 ans, le taux de survie globale est d'environ 55 %, le taux de récidive locale est d'environ 20 %, et 60 % des malades développent d'autres métastases hépatiques et/ou extrahépatiques[23,38].

La chimio-embolisation intra-hépatique (CEIH) consiste en l'embolisation radiologique de l'artère hépatique, précédée de l'injection de chimiothérapie. Elle est associée à une réponse symptomatique dans 60 à 100 % des cas et anti-tumorale dans 35 à 74 % des cas, avec un taux de survie à 5 ans variable de 40 à 83 %[23,38].

Ces techniques doivent être réservées aux malades dont l'extension métastatique est limitée au foie, et si possible sans envahissement hépatique majeur (< 75 %). Elles ne sont néanmoins pas contre-indiquées, en seconde intention, en cas de métastases extrahépatiques

associées, et peuvent éventuellement être utilisées comme traitement « d'attente » avant une chirurgie hépatique ou une transplantation hépatique.

Les données concernant l'efficacité de la radio-embolisation (utilisant un isotope radioactif couplée aux particules embolisant les capillaires), ne sont pas encore parfaitement établies mais semblent très prometteuses[39].

D) Thérapies ciblées :

Les TNE sont généralement bien vascularisées et expriment un grand nombre de facteurs de croissances pro-angiogéniques, rationalisant l'utilisation d'agents anti-angiogéniques, seuls ou associés à la chimiothérapie.

Le sunitinib (SUTENT®) est un inhibiteur de tyrosine-Kinases ayant une efficacité dans les TNE pancréatiques métastatiques, avec une augmentation de la survie sans progression en comparaison au placebo dans une étude de phase III[40].

Le bévacizumab (AVASTIN®), un anticorps monoclonal ciblant le VEGF, a également montré des résultats prometteurs en association avec une chimiothérapie. Dans l'étude de phase II BETTER, les taux de contrôle de la maladie et de survie globale à 2 ans étaient de 88 % et 85 %, respectivement, chez 49 patients, ayant une TNE de l'intestin grêle métastatique, traités par bévacizumab + capécitabine[41].

La voie de signalisation Akt/mTOR est également impliquée dans la croissance tumorale et la dissémination des TNE. L'évérolimus (AFINITOR®), un inhibiteur de mTOR, a démontré son efficacité dans les TNE pancréatiques métastatiques avec une meilleure survie progressive en comparaison au placebo (11 mois contre 4,6 mois) dans l'étude de phase III RADIANT 3 [42]. Plus récemment, l'étude RADIANT 4, a démontré que l'évérolimus permettait de prolonger la survie sans progression, en comparaison au placebo, chez des patients atteints de TNE non-pancréatiques sans syndrome carcinoïde (11 mois contre 3,9 mois)[43].

Ainsi, les thérapies ciblées et en particulier l'évérolimus et le sunitinib sont une option thérapeutique validée, en première ou seconde ligne de traitement, seules ou en association avec un analogue de la somatostatine, dans le traitement des TNE métastatiques pancréatiques et en option pour celles du tube digestif métastatiques et progressives[13,44].

E) Radiothérapie interne vectorisée :

Une des caractéristiques communes des TNE GEP est leur capacité à exprimer (à différents degrés) les récepteurs de la somatostatine. Ceci a été utilisé pour leur imagerie (Octréoscan® et TEP aux analogues de la somatostatine) et leur traitement (analogues de la somatostatine).

Plus récemment, des techniques de radiothérapie interne vectorisée (RIV) couplant des analogues de la somatostatine avec des isotopes radioactifs à visée thérapeutique comme l'yttrium 90 (^{90}Y) et le lutétium 177 (^{177}Lu), ont été développées. Ces techniques portent le nom de Peptide-Receptor-Radionuclide-Therapy (PRRT).

De nombreuses études non randomisées et la plupart rétrospectives ont utilisé ces radiopharmaceutiques avec un bon taux de contrôle tumoral (environ 90% dont 20–40 % de réponse objective et 50–70 % de stabilisation)[36].

L'étude de phase III NETTER-1 a démontré un allongement de la survie sans progression avec la PRRT au Lutathéra® ([177Lu]-DOTA0-Tyr3-octréotate) en comparaison à l'octréotide double dose chez des patients ayant une TNE métastatique progressive, intestinale dans 75 % des cas (médiane non atteinte à 30 mois contre 8,4 mois dans le groupe contrôle)[45].

Ainsi, la PRRT semble intéressante, bien que non comparée à l'heure actuelle aux autres modalités thérapeutiques recommandées (études en cours), chez des patients atteints de TNE bien différenciées métastatiques et progressives. Les candidats idéaux sont probablement ceux ayant un envahissement hépatique non majeur (< 50 %) et/ou des métastases extrahépatiques fixant intensément à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine.

Enfin, bien que la tolérance soit généralement bonne, cette technique justifie la surveillance de la fonction rénale et des lignées sanguines (risque accru d'hémopathie maligne ultérieure), en particulier chez les patients ayant reçu une chimiothérapie préalable[13].

La PRRT au Lutathéra® est autorisée dans l'Union Européenne pour le « traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 ou G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes ». Une AMM a récemment été obtenue en France.

PARTIE 2 : IMAGERIE DES TNE GEP

I) Imageries conventionnelles :

A) Imagerie en coupes :

Les méthodes d'imagerie en coupes (scanner et IRM) sont des examens centraux pour le diagnostic initial, le bilan d'extension, la recherche de complications et le suivi des TNE digestives[13,46].

Les TNE étant typiquement hypervasculaires, elles se rehaussent après injection de produit de contraste iodé à la phase artérielle, et se lavent au cours de la phase portale. L'IRM est la technique la plus sensible pour la détection et la caractérisation des métastases hépatiques, ce qui la rend indispensable au bilan d'extension, et en particulier lorsque les métastases paraissent résécables[23]. En cas de métastases hépatiques, la recherche de localisations extra-hépatiques doit être systématique et doit comporter si possible une IRM rachidienne[13].

B) L'écho-endocopie :

L'écho-endoscopie digestive haute est un examen clé qui permet la caractérisation des TNE gastriques et pancréatiques en complément de l'imagerie morphologique (avec une sensibilité de 80 à 93%)[47,48]. Elle recherche une masse ronde et hypo-echogène du pancréas, possiblement associée à un halo hyper-échogène et une déformation de la glande. De plus, elle aide à préciser les rapports locorégionaux des TNE pancréatiques, permet la recherche d'adénopathies loco-régionales et peut guider la réalisation de biopsies.

L'écho-endoscopie endo-rectale est utile au bilan d'extension des TNE rectales à risque de dissémination. La vidéo-capsule de l'intestin grêle n'est plus utilisée.

II) Imageries fonctionnelles :

A) La scintigraphie à l'Octréoscan® :

Il s'agit d'une technique d'imagerie, utilisée depuis les années 1980 en France, utilisant la capacité de certaines tumeurs, notamment les TNE GEP à exprimer les récepteurs de la somatostatine (SST). Le radiopharmaceutique est un analogue de la SST (le pentétréotide) couplé à une molécule radioactive d'indium 111 (^{111}In) permettant la réalisation des images. Cet examen est utilisé pour le bilan initial, le suivi, la recherche de tumeurs primitives ou même afin d'évaluer l'efficacité des analogues de la SST « froids » ou radio-marqués[49].

Il présente de bonnes performances diagnostiques souvent meilleures que celles des imageries morphologiques en coupes (81-96 % comparé à 50-90% pour la TDM et 55-70% pour l'IRM et 14-63% pour l'échographie)[50]. L'utilisation de la tomoscintigraphie monophotonique couplée à la TDM (TEMP-TDM) en complément de l'acquisition planaire a permis d'améliorer la sensibilité et la spécificité de l'examen et de permettre une meilleure localisation des lésions dans environ 60% des cas[51].

Malgré ces bonnes performances, la technique scintigraphique présente encore une résolution spatiale de l'ordre du centimètre, rendant difficile la détection des petites lésions. L'essor rapide de l'imagerie TEP au cours des dernières décennies a permis l'apparition de traceurs améliorant la caractérisation des TNE GEP.

B) La tomographie par émission de positons dans les TNE GEP :

a) Généralités :

La TEP est une modalité d'imagerie fonctionnelle permettant une exploration non invasive et *in vivo* d'un radiotraceur marqué avec un isotope radioactif émetteur de positons (β+). Le principe technique repose sur la détection simultanée, dite en coïncidence, des 2 photons de 511 keV, en opposition (à 180°), émis lors de l'annihilation du positon dans la matière (figure 6).

Ceci permet la réalisation d'une imagerie tri-dimensionnelle dont les performances sont meilleures que celles de la scintigraphie. Les images obtenues dépendent des propriétés de la molécule vectrice (celle qui va cibler la cellule ou le tissu exploré) et du radio élément utilisé (Fluor 18, Gallium 68…), qui forment le radiopharmaceutique.

De nos jours, toutes les machines TEP sont couplées à un TDM permettant l'association de l'imagerie métabolique et de l'imagerie morphologique (TEP-TDM).

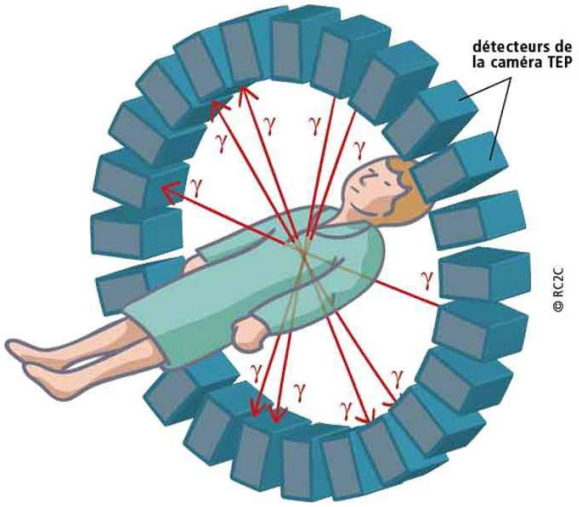


Figure 6 : Schéma du principe général de la tomographie par émission de positons

b) *<u>La TEP-TDM au ^{18}FDG :</u>*

i. *Généralités :*

Le 18-fluoro-déoxy-glucose marqué au fluor 18 (^{18}F) est un analogue du glucose dont les propriétés sont proches de ce dernier (figure 7). En effet il se comporte globalement de la même manière, en étant incorporé dans les cellules par les transporteurs GLUT (GLUT1 majoritairement) puis est phosphorylé en ^{18}FDG-6P par l'hexoKinase. La principale différence réside dans le fait que dès lors que cette première phosphorylation a eu lieu, le ^{18}FDG-6P se retrouve en impasse métabolique et s'accumule dans la cellule.

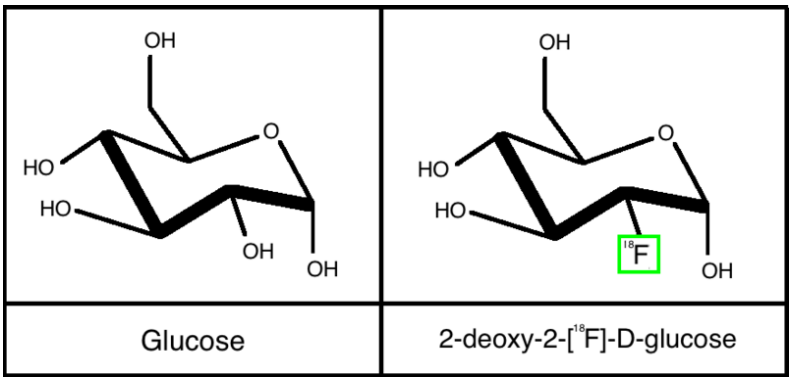


Figure 7 : Représentation schématique des molécules de glucose et de ^{18}FDG

Les cellules tumorales présentent comme caractéristique fréquente, la modification de leur métabolisme glucidique avec une glycolyse augmentée (jusqu'à 200 fois plus que les cellules saines) et privilégient la fermentation de l'acide lactique, ce qui augmente leur besoin en glucose (« effet Warburg »)[52]. De plus une mutation du gène des récepteurs GLUT entraine leur surexpression facilitant l'entrée du ^{18}FDG dans la cellule (figure 8).

Cette caractéristique rend le ^{18}FDG très utile pour l'exploration de nombreux processus tumoraux malgré une spécificité qui reste moyenne.

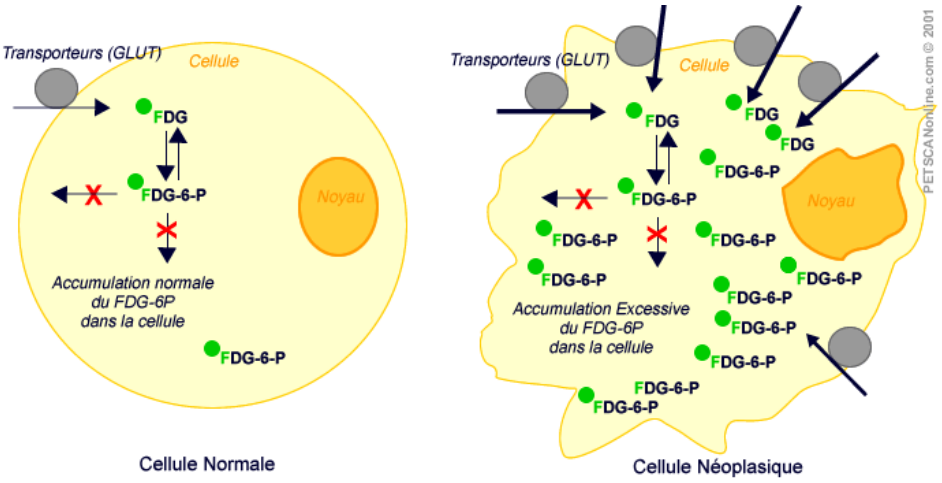
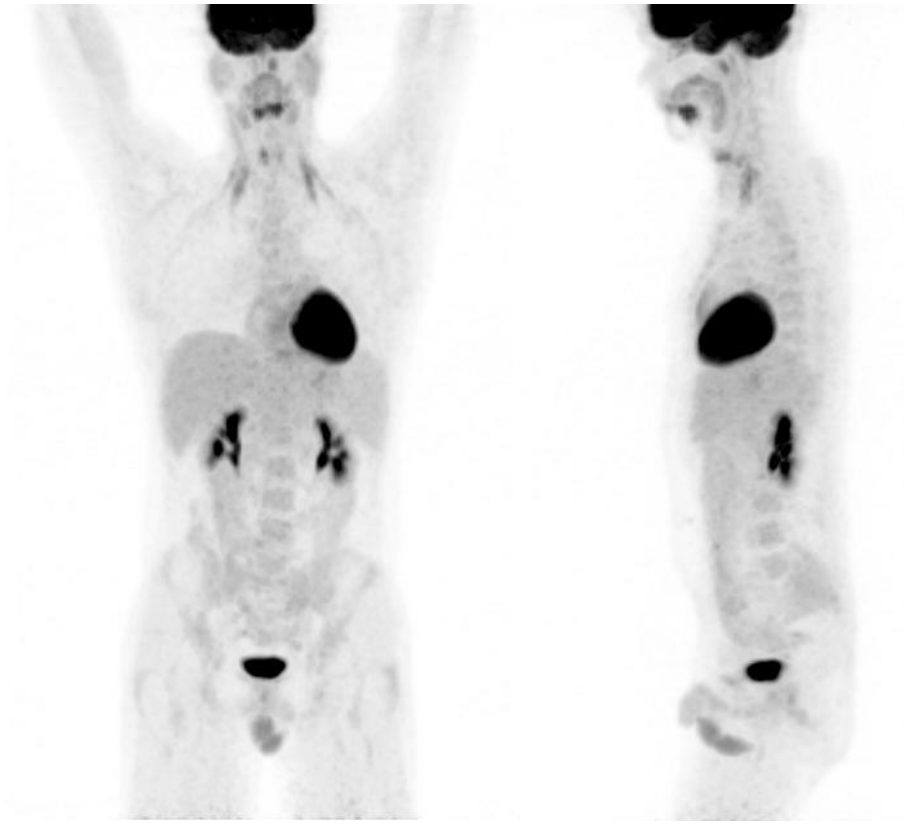


Figure 8 : Schéma du métabolisme du FDG dans une cellule saine (à gauche) et une cellule tumorale (à droite)

ii. Fixations physiologiques du ^{18}FDG (figure 9):



- Cerveau
- Cœur
- Voies urinaires
- Cordes vocales
- Amygdales
- Muscles activés

Figure 9 : Répartition physiologique du ^{18}FDG sur une imagerie TEP « corps entier » en MIP (Maximum Intensity Projection)

iii. Utilisation dans les TNE GEP :

Malgré un intérêt et une utilisation grandissante dans de nombreuses pathologies tumorales (néoplasies solides et hémopathies), la TEP-TDM au ^{18}FDG ne joue pas un rôle majeur dans l'évaluation des TNE GEP. Leur caractère souvent bien différencié associé à une croissance lente (et des indices de prolifération relativement faibles), limitent l'impact de cet examen. Cependant dans le cas des formes les plus agressives, peu différenciées et susceptibles d'exprimer moins les récepteurs de la somatostatine, la TEP-TDM au ^{18}FDG semble intéressante.

Binderup et al.[53] ont démontré dans une étude prospective sur 98 patients, une sensibilité assez faible de 58% pour cet examen tous patients confondus mais montant jusqu'à 93% pour des TNE GEP avec des grades élevés (Ki67 ≥ 15%). Ces résultats sont confirmés par

l'équipe d'Abgral et al.[54] qui a retrouvé une sensibilité de 94% pour la TEP au ^{18}FDG dans une analyse par patient dans les cas de TNE GEP dites « agressives » (définies par un Ki67 ≥ 10%). En France, cet examen est donc recommandé dans le bilan des TNE GEP peu différenciées et peut être proposé pour les TNE bien différenciées de profil évolutif plus agressif (seuil non complètement validé de Ki67 ≥ 10%)[13].

L'intérêt pronostique de la TEP-TDM au ^{18}FDG dans les TNE digestives métastatiques a été démontré dans plusieurs études. Binderup et al.[53] et Bahri et al.[55] ont démontré une survie sans progression et une survie globale significativement plus faibles pour les patients avec une TEP-TDM au ^{18}FDG positive que ceux avec TEP-TDM au ^{18}FDG négative (figure 10).

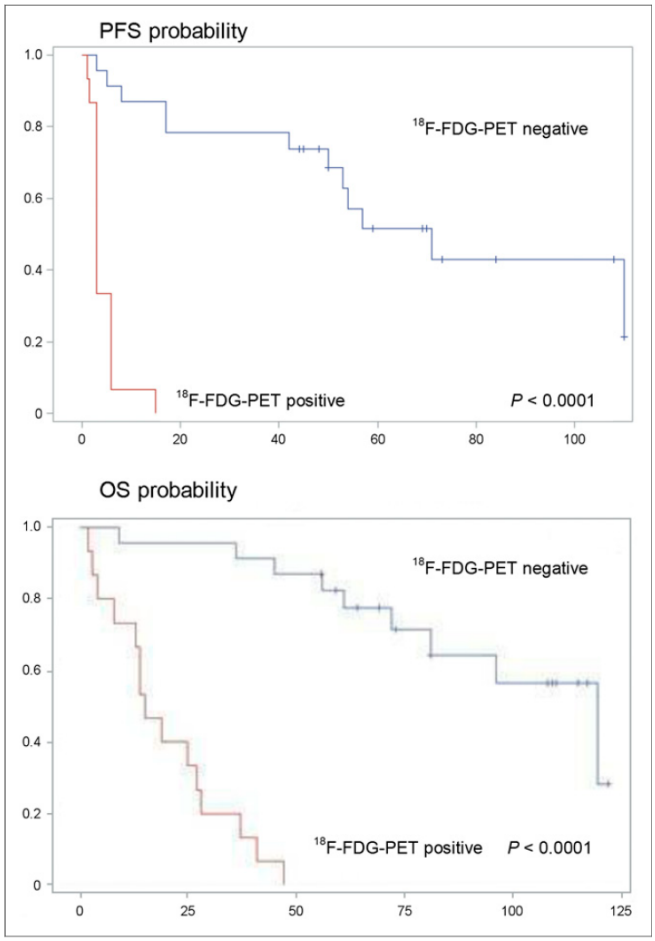


Figure 10 : Survie sans progression (PFS) et survie globale (OS) en mois selon le statut de la TEP-TDM au ^{18}FDG [55]

c) *La TEP-TDM à la ^{18}F-DOPA dans les TNE digestives :*

i. *Généralités :*

La ^{18}F-fluorodihydroxyphénylalanine ou ^{18}F-DOPA est un analogue d'un acide aminé naturel précurseur de la dopamine, marqué au ^{18}F. Elle est captée, décarboxylée, puis stockée dans les granules de sécrétion des tumeurs neuro-endocrines bien différenciées.

ii. *Fixations physiologiques de la ^{18}F-DOPA (figure 11) :*

- Striatum
- Pancréas
- Surrénales
- Voies excrétrices urinaires (et biliaires)

.

Figure 11 : Répartition physiologique de la 18F-DOPA sur une imagerie TEP « corps entier » en MIP

iii. *Utilisation dans TNE GEP :*

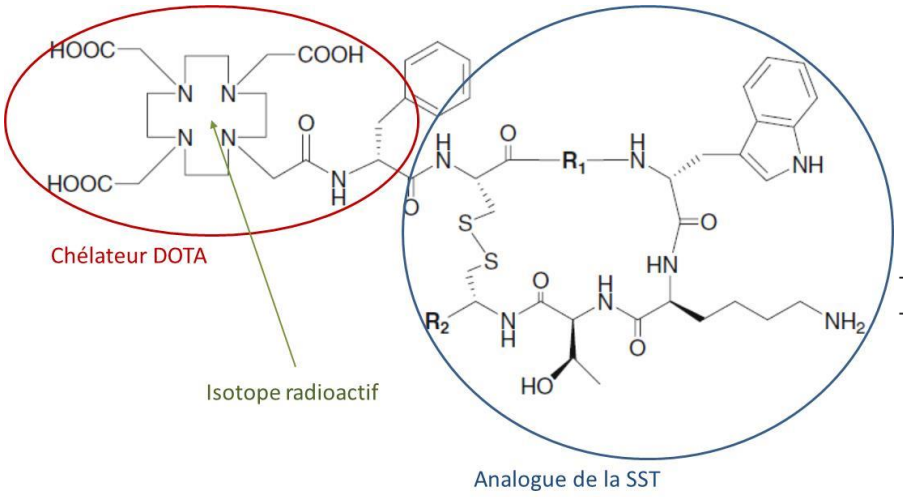
Son utilisation dans TNE GEP reste limitée, du fait d'une disponibilité restreinte et de sa comparaison avec les radiotraceurs analogues de la somatostatine[56].

Cependant elle présente un intérêt pour les TNE dérivées de l'intestin moyen (midgut), la présence d'un syndrome carcinoïde (en lien avec la sécrétion sérotoninergique) et la recherche de tumeur primitive, notamment lors d'une atteinte ganglionnaire mésentérique [57].

d) *La TEP-TDM au 68Ga-DOTANOC dans les TNE digestives :*

i. *Généralités :*

Le DOTANOC est un peptide analogue de la somatostatine (NOC) marqué avec un isotope radioactif émetteur de positon, le Gallium 68 (^{68}Ga), par l'intermédiaire d'un chélateur (DOTA) lié au peptide (figure 12). Plusieurs peptides analogues de la SST ont été développés dans un but d'imagerie TEP. Ils présentent des affinités légèrement différentes pour les récepteurs de la SST mais globalement meilleures que l'Octréoscan® (tableau 4)[58].



Compound	R_1	R_2
DOTA-OC	Phe	Thr(ol)
DOTA-TOC	Tyr	Thr(ol)
DOTA-TATE	Tyr	Thr
DOTA-NOC	Nal-1	Thr(ol)
DOTA-NOC-ATE	Nal-1	Thr
DOTA-BOC	BzThi	Thr(ol)
DOTA-BOC-ATE	BzThi	Thr

Figure 12 : Structure commune des peptides analogues de la SST radiomarqués (adapté de Antunes et al.[58])

Compound	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Somatostatin-28	3.8±0.3 (10)	2.5±0.3 (11)	5.7±0.6 (10)	4.2±0.3 (11)	3.7±0.4 (11)
Ga-DOTA-NOC	>10,000 (3)	1.9±0.4 (3)	40.0±5.8 (3)	260±74 (3)	7.2±1.6 (3)
Ga-DOTA-BOC	700±300 (2)	1.7±0.2(3)	10.5±0.5 (3)	ND	4.4±1.2 (3)
Ga-DOTA-NOC-ATE	>1,000 (2)	2.6±0.3 (3)	113±80 (2)	53±30 (2)	25±4 (3)
Ga-DOTA-BOC-ATE	>1,000 (2)	2.0±0.2 (3)	33±23 (2)	35±24 (2)	19.5±13.0 (2)
Ga-DOTA-TOC[a]	>10,000	2.5±0.5	613±140	>1,000	73±21
Ga-DOTA-OC[a]	>10,000	7.3±1.9	120±45	>1,000	60±14
Ga-DOTA-TATE[a]	>10,000	0.20±0.04	>1,000	300±140	377±18
In-DTPA-OC	>1'000	22 ± 3.6	182 ± 13	>1'000	237 ± 52

Tableau 4 : Profil d'affinité des DOTA-peptides radiomarqués pour les récepteurs de la SST (hsst) 1 à 5. IC50 en nmol/l. Nombre d'études indépendantes entre parenthèses. ND = pas de données. Contrôle effectué avec la somatostatine-28. (adapté de Antunes et al.[58])

ii. Fixations physiologiques du ^{68}Ga-DOTANOC :

La distribution physiologique du ^{68}Ga-DOTANOC intéresse la rate, l'hypophyse, les surrénales, les reins et les voies excrétrices urinaires. Dans une moindre mesure, une fixation hépatique est visualisée. Enfin, l'uncus pancréatique[59] et la thyroïde peuvent présenter une fixation variable (figure 13).

- Hypophyse
- Rate
- Surrénales
- Reins et voies excrétrices urinaires
- Foie

Figure 13 : Répartition physiologique du ^{68}Ga-DOTANOC sur une imagerie TEP « corps entier » en MIP

iii. Utilisation dans les TNE GEP :

Partant du même principe que l'Octréoscan®, les analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga présentent une grande sensibilité et spécificité concernant les TNE digestives avec l'avantage d'avoir une meilleure affinité pour les récepteurs de la SST et de bénéficier de la technologie d'imagerie TEP améliorant leurs performances (notamment en résolution spatiale).

Les principaux DOTA-peptides marqués au ^{68}Ga (DOTANOC, DOTATOC et DOTATATE) ne semblent pas présenter de différences significatives de leurs performances même si les études les comparant concernent de faibles cohortes de patients[60,61].

En s'intéressant de plus près au DOTANOC, Naswa et al.[62] retrouvaient dans leur étude prospective, une sensibilité de 78.3% et une spécificité de 92.5% avec un taux de détection de 83.5% pour les lésions primitives et une sensibilité de 97.4% avec une spécificité de 100% et un taux de détection de 98.2% pour les lésions secondaires dans une population hétérogène de 109 patients. Une méta-analyse portant sur 22 études regroupant plus de 2000 patients explorés en TEP-TDM aux analogues de la SST pour des TNE du thorax et de l'abdomen, confirme ces résultats avec une sensibilité de 93% pour une spécificité de 96% [63].

Plusieurs avantages ressortent des différentes études disponibles comme la meilleure détection des atteintes secondaires osseuses[64] sans être malgré tout sûr de l'impact pronostique que représente cette donnée.

L'autre élément essentiel est la capacité des DOTA-peptides analogues de la SST à détecter les lésions primitives notamment dans le cas où elles restent occultes aux imageries dites conventionnelles. Il peut être essentiel pour la prise en charge des patients de connaitre cette localisation : éventuelle chirurgie ? type de chimiothérapie ? de thérapie ciblée ?... Ainsi, Prasad et al.[65] ont retrouvé 35 lésions primitives chez 59 patients en TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC contre seulement 23 par Octréoscan®. Deux autres études, de Naswa et al.[62] avec une petite cohorte (20 patients) et une plus récente de Pruthi et al.[66] avec une plus grande population (68 patients), confirment ces résultats en détectant respectivement 60% et 59% de lésions primitives chez des patients atteints de TNE métastatiques sans primitif diagnostiqué par le bilan standard.

Au-delà d'un plus grand nombre de lésions détectées, l'impact de la TEP aux analogues de la SST sur la prise en charge des patients est réel. Une méta-analyse récente de Barrio et al.[67] portant sur 14 études intéressant plus de 1500 patients atteints de TNE a retrouvé une modification de la prise en charge chez 44% des patients ayant bénéficié de l'examen TEP. La majorité de ces changements ont pu être considérés comme majeur (modification de la modalité de traitement) dans 77% des cas. Et enfin sur les études concernant des patients ayant bénéficiés d'un Octréoscan® préalablement à la TEP, cette dernière a entrainé une modification de traitement chez 36% d'entre eux.

Enfin, le niveau de surexpression des récepteurs de SST dans les TNE, révélé par la scintigraphie à l'Octréoscan®, est un indicateur de bonne différenciation endocrine associée à un pronostic favorable[68]. Cette constatation a également été retrouvée pour le DOTANOC par Sharma et al.[69] qui ont trouvé une supériorité de la TEP par rapport aux autres facteurs pronostiques habituels (site du primitif, grade tumoral, stade TNM notamment) pour prédire la survie sans progression des patients avec TNE métastatiques. Les paramètres semi-quantitatifs TEP comme la SUV (Standard Uptake Value) peuvent apporter des arguments supplémentaires pour confirmer ces résultats[70].

L'ensemble de ces données permet de comprendre l'importante hétérogénéité des TNE digestives ainsi que l'importance de caractériser au mieux chaque patient et son atteinte tumorale afin de pouvoir lui proposer les meilleures options disponibles pour sa prise en charge. La médecine nucléaire propose avec différents examens TEP-TDM, ciblant différents métabolismes/cibles, d'apporter des informations complémentaires à celles dont dispose déjà le clinicien, pour l'aider à traiter ses patients.

Cependant, encore peu d'études insistent sur l'intérêt de la multimodalité des examens pour permettre de modifier les pratiques cliniques pour le bénéfice des patients.

ETUDE NANTAISE

I) OBJECTIFS :

L'objectif de notre étude rétrospective était d'évaluer les caractéristiques phénotypiques des TNE GEP bien différenciées au moyen du couple d'imagerie TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC et TEP-TDM au ^{18}FDG et son impact pronostique sur l'évolution des patients.

II) MATERIELS et METHODES :

A) Population :

Nous avons inclus dans notre étude, 59 patients consécutifs avec un diagnostic histologique de TNE GEP bien différenciée selon les critères OMS 2017. Les patients ont tous bénéficiés d'une TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC et d'une TEP-TDM au ^{18}FDG, réalisées sur la plateforme TEP IRCNA Nantes-St Herblain, entre octobre 2012 et septembre 2017.

Nous n'avons retenu que les dossiers de patients explorés dans un intervalle inférieur à 2 mois entre les deux examens, et sans modification thérapeutique entre les deux TEP-TDM. Les patients dont le diagnostic de TNE GEP n'a finalement pas été prouvé histologiquement ont été également exclus de l'analyse (figure 14).

Les données de suivi ont été recueillies auprès des cliniciens en charge des patients. La progression de la maladie a été définie sur les données radiologiques (critères RECIST 1.1)[31], ou à défaut les données clinico-biologiques (patient considéré en progression par le clinicien) ou lorsqu'un changement de ligne thérapeutique a été effectué (en vérifiant que ce changement n'était pas dû à une mauvaise tolérance ou un choix du patient).

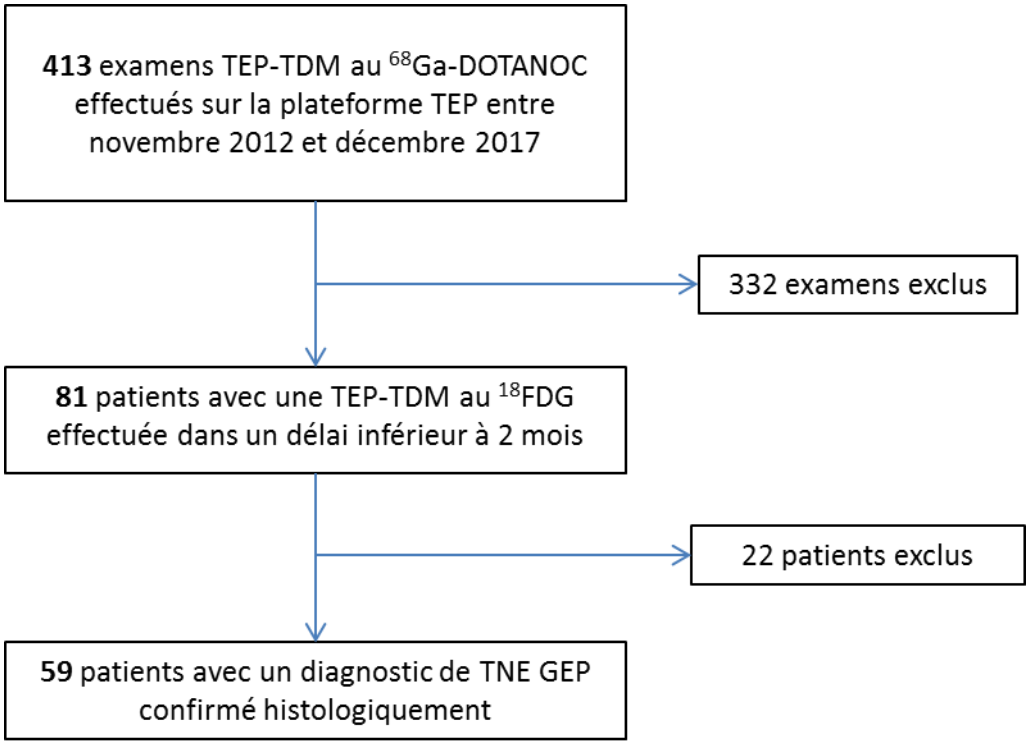


Figure 14 : Flow-chart de la sélection des patients dans l'étude

B) Etape du marquage du ^{68}Ga-DOTANOC :

Le marquage du DOTANOC (Iason) (GMP) était réalisé dans le service de médecine nucléaire avec l'automate Modular-Lab PharmTracer (Eckert & Ziegler) et les cassettes GMP à usage unique dédiées. La méthodologie de marquage fournie par Eckert & Ziegler (E&Z) avec un processus de synthèse verrouillé, comprenait plusieurs étapes successives : l'élution du générateur, la pré-purification de l'éluat sur colonne échangeuse de cations avec un éluant à base d'acétone, la réaction de marquage à 95 °C en tampon acétate 0,2 M à pH 4, la purification finale du produit fini sur colonne C18 et la dilution finale en NaCl 0,9 % avec filtration stérilisante. En fin de processus,étaient contrôlés avant libération : l'activité de la préparation, la pureté radiochimique (PRC) par HPLC, l'aspect visuel de la solution et le point bulle. Après décroissance, étaient contrôlés en déporté : le pH, la pureté radionucléidique, la stérilité, l'apyrogénicité et les solvants résiduels[71].

C) Examens TEP-TDM au ^{18}FDG et au ^{68}Ga-DOTANOC :

Les examens TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC ont été effectués initialement dans le cadre d'un protocole de recherche clinique mené au sein de la plateforme TEP, dont le CHU de Nantes était le promoteur (Eudract : n° 2011-003542-40, Ref : BRD 11/5-K) puis dans le cadre d'une ATU nominative à partir de 2015.

Les deux examens TEP-TDM ont été réalisés dans un intervalle médian de 18 jours [1-62].

a) Techniques :

Les patients devaient être à jeun au moins 4 heures avant l'injection de ^{18}FDG.

Lorsque les patients étaient sous analogues de la somatostatine, la TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC était réalisée à distance de la dernière injection.

Les images ont été réalisées 60 min après l'injection du ^{18}FDG ou du ^{68}Ga-DOTANOC. Une acquisition TDM a initialement été réalisée sans injection de produit de contraste sur le corps entier (du vertex -ou des orbites- jusqu'à mi-cuisse) en décubitus dorsal avec des caméras Siemens Biograph mCT 40 ou 64 (Siemens Healthcare Molecular Imaging USA, Inc). Immédiatement après le scanner, l'acquisition tridimensionnelle TEP (détecteurs LSO) recouvrant le champ d'exploration de la TDM a été réalisée, de 20-30 minutes, avec une durée variable par pas. Les images ont été reconstruites par une reconstruction itérative de type OP-OSEM-PSF-TOF avec 3 itérations et 21 sous-ensembles, associée avec un filtre Gaussien 3D (FWHM 4 mm). Pendant l'acquisition TEP et TDM, les patients respiraient spontanément.

L'activité injectée en ^{18}FDG était de 3 MBq /kg soit une activité médiane de 218 MBq [126-417]. L'activité médiane injectée de ^{68}Ga-DOTANOC était de 153 MBq [118-179], indépendante du poids du patient.

b) Interprétation des examens :

-***TEP-TDM au ^{18}FDG*** : l'interprétation tenait compte de la biodistribution normale de ce traceur. Tout site captant anormalement le ^{18}FDG était considéré comme suspect. Les lésions avec une fixation d'intensité supérieure à la fixation hépatique, ont été considérées comme positives. Une TEP-TDM au ^{18}FDG était considérée négative en l'absence de site captant anormalement le ^{18}FDG ou d'intensité inférieure à la captation du foie sain.

-***TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC*** : de façon similaire à la TEP-TDM au ^{18}FDG, l'interprétation tenait compte de la biodistribution normale de ce traceur. Tous les foyers dans ces sites anormaux de fixation ont été décrits, quelque soit leur intensité.

-***Lecture comparative FDG/DOTANOC :*** le nombre de lésions par patient pour chaque examen a été relevé ainsi que le nombre de lésions dites « discordantes » : pour lesquelles le FDG était positif et le DOTANOC négatif (FDG+) et celles pour lesquelles le FDG était négatif et le DOTANOC positif (DOTANOC+). Toutes les lésions présentant à la fois une fixation suspecte significative du ^{18}FDG et du ^{68}Ga-DOTANOC ont été décrites comme des lésions concordantes.

-***Paramètres semi-quantitatifs mesurés*** : SUV Max de la lésion la plus fixante par patient (SUV Max), SUV Peak de cette lésion, Ratio de la SUV Max/SUV Max hépatique, Ratio de la SUV Max/SUV Moyenne hépatique, SUV Max des lésions discordantes FDG+ ou DOTANOC+.

-Etalon de vérité : les données de l'anatomopathologie, des autres données d'imagerie morphologiques et fonctionnelles (par exemple la TEP-TDM à la ^{18}F-DOPA) et du suivi évolutif clinico-biologique et de l'imagerie.

D) Analyse statistique :

Les variables continues ont été décrites par leur médiane [minimum-maximum], les variables qualitatives par la fréquence (n[%]) de leurs modalités respectives. Les groupes d'intérêt à 2 modalités ont été comparés par le test de Wilcoxon –Mann-Whitney (ou par le test de Kruskal-Wallis avec ajustement de Bonferroni si >2 modalités) pour les variables continues et par le test du Chi² de Pearson (ou test exact de Fisher pour les petits effectifs) pour les variables qualitatives. Les analyses de survie ont été effectuées à l'aide de modèles de régression de Cox (analyse multivariée en step-wise en incluant les variables si probabilité inférieure à 0.05 et exclusion si supérieure à 0.10) ainsi qu'à l'aide de l'estimateur de Kaplan Meier avec utilisation du test du Log-rank pour comparaison des courbes de survie. L'ensemble des tests a été effectué en formulation bilatérale avec une limite de significativité fixée à 5%. Les calculs ont été réalisés grâce aux logiciels MedCalc® (v.13.3.3) et OriginPro v.2016 (OriginLab®).

III) RESULTATS :

A) Caractéristiques de la population :

Les caractéristiques générales de la population sont résumées dans le tableau 5.

Sur les 59 patients inclus (âge médian 59 ans [25-79]), il y avait 52,5% d'hommes et 47,5% de femmes.

Les tumeurs primitives les plus représentées étaient les TNE pancréatiques (61% des patients) et les TNE du grêle (24% des patients). Seul un patient présentait une TNE d'origine indéterminée (figure 15).

Le bilan d'imagerie TEP-TDM (au ^{18}FDG et au ^{68}Ga-DOTANOC) était réalisé pour diverses indications que nous avons regroupées en bilan initial (diagnostic ou évaluation post-chirurgie initiale) pour 58% des patients (34/59) ou suivi (suivi, récidive, pré-PRRT) pour 42% des patients (25/59). Il a été réalisé après le diagnostic initial après un délai médian de 2 mois [0-156] lors du bilan initial et de 48 mois [9-272] lors du suivi.

Lors du bilan initial, 68% des patients (23/34) présentaient une TNE pancréatique. La tumeur primitive était en place chez 15 (44% ; 15/34) d'entre eux ou réséquée chez 8 patients (24% ; 8/34). Les autres patients présentaient une TNE du grêle (24% ; 8/34), duodénale (6% ; 2/34) ou gastrique (3% ; 1/34).

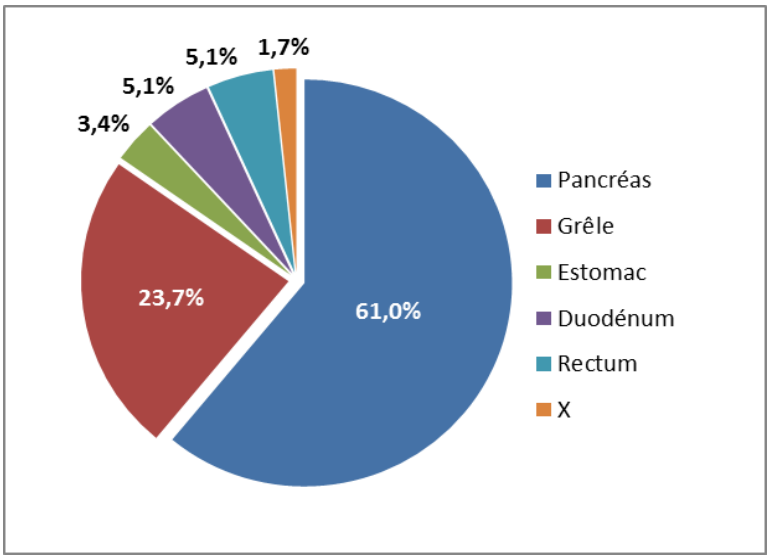


Figure 15 : Répartition des tumeurs primitives au sein de la population

Pour les évaluations de suivi, 52% (13/25) des patients présentaient une TNE pancréatique, 24% (6/25) une TNE du grêle, 12% une TNE rectale (3/25) et enfin les 3 derniers (12%) une origine plus variée. Le nombre médian de lignes de traitement que les patients avaient reçu avant la TEP-TDM était de 3 [1-12] avec comme traitements par ordre de fréquence : la chirurgie pour 84% des patients et les analogues de la somatostatine en seconde position (68% des patients). Au moment du bilan TEP-TDM, 48% (12/25) des patients étaient sous analogues de la somatostatine.

Lors de leur suivi ultérieur, 5 patients ont bénéficié d'un second bilan comprenant le couple d'imagerie TEP-TDM au ^{18}FDG et ^{68}Ga-DOTANOC.

Quarante-cinq patients (76%) présentaient une maladie avancée au moment des examens TEP-TDM, c'est-à-dire avec une atteinte métastatique ganglionnaire et/ou viscérale et/ou osseuse. Les lésions secondaires hépatiques étaient les plus fréquentes, présentes chez 75,6% (34/45) des patients, suivies par les atteintes péritonéales chez 15,5% (7/45) des patients et les lésions osseuses chez 8,9% des patients (4/45) (figure 16).

Quatorze patients présentaient une atteinte localisée dont 10 patients (72%) avec un primitif pancréatique, 2 patients (14%) une atteinte primitive duodénale, 1 patient (7%) avec une TNE du grêle et 1 patient (7%) avec une TNE rectale.

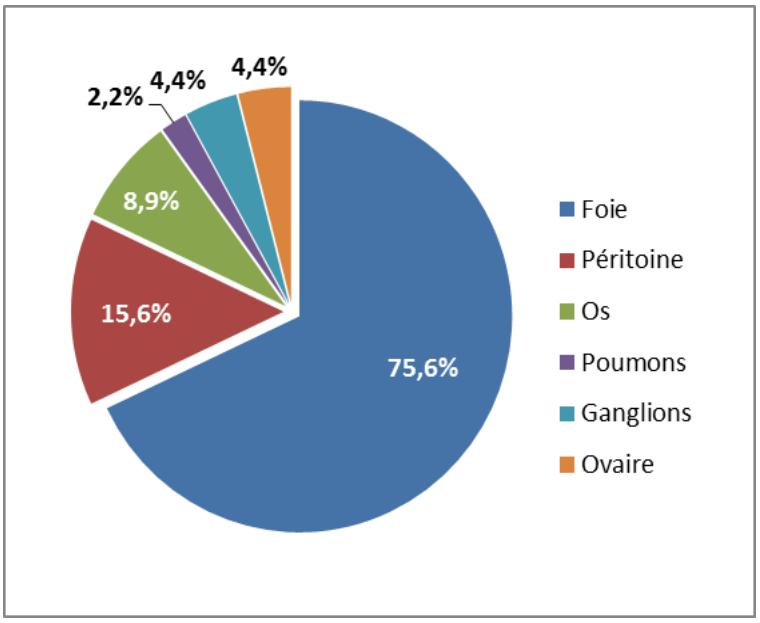


Figure 16 : Répartition des atteintes métastatiques chez les patients avec une maladie avancée

Variables	n	%, [extrêmes]
Patients	59	100%
Age médian (en années)		
Au moment de la TEP	59	[25-79]
Au moment du diagnostic	57	[25-78]
Tumeur primitive		
Pancréas	36	61,0%
Grêle	14	23,7%
Duodénum	3	5,1%
Rectum	3	5,1%
Estomac	2	3,4%
X	1	1,7%
Syndrome sécrétant		
Oui	14	23,7%
Non	45	76,3%
Indication des examens		
Bilan initial	26	44%
Récidive	16	27,1%
Suivi	8	13,6%
Avant-PRRT	1	1,7%
Bilan après chirurgie initiale	8	13,6%
Délai médian entre le bilan TEP-TDM et le diagnostic (mois)	7	[0-272]
Stade au moment des TEP-TDM		
Localisé	14	23,7%
N+	6	10,2%
M+	39	66,1%
Grade au moment des TEP-TDM	49	83,1%
G1	11	22,4%
G2	35	71,4%
G2 "faible" (Ki67<10%)	17	48,5%
G2 "fort" (Ki67≥10%)	18	51,5%
G3	3	6.1%
Grade indéterminé	10	16,9%
Ki67 médian au moment des TEP-TDM	7	[1-50]
Traitement antérieur		
Oui	34	57,6%
Non	25	42,4%
Type traitements antérieurs		
Chirurgie	29	85,3%
Analogues somatostatine	21	61,8%
Chimiothérapie	11	32,3%
Traitements locaux	10	29,4%
Thérapie ciblée	4	11,8%
PRRT	0	0,0%
Nombre médian lignes de traitements antérieurs	2	[1-12]

Tableau 5: Caractéristiques générales de la population

Au moment du bilan d'imagerie, le grade histo-pronostique (OMS 2017)[11] était disponible pour 49 patients (83%) avec un grade médian de 2 et un Ki67 médian de 7 [1-50]. Onze patients (22%) présentaient une TNE de grade G1 et seulement 3 (6%) de grade G3 (confirmés comme bien différenciés par l'anatomopathologie). Nous avons séparé les grades G2 en 2 catégories pour les analyses ultérieures : les grades G2 dits « faibles » avec un Ki67 inférieur à 10% et les grades G2 dits « forts » avec un Ki67 supérieur ou égal à 10%. Dix-sept patients (48,5%) étaient grade G2 faible et 18 (51,5%) grade G2 forts.

B) Constatations lors des examens TEP-TDM :

a) TEP-TDM au ^{18}FDG :

Trente-six examens TEP-TDM au ^{18}FDG ont été décrits comme positifs (61%) avec une médiane de 3 [1-20] lésions suspectes lorsque l'examen était considéré positif.

Au total 178 lésions ont été considérées positives. La médiane des SUV Max par patient était de 8,04 [2,89-24,9]. La médiane du rapport SUV Max des lésions / SUV Max hépatique par patient était de 2,24 [0,59-6,72].

Cinq foyers positifs en TEP-TDM au ^{18}FDG ne correspondaient pas histologiquement à des TNE (faux-positifs du ^{18}FDG) avec un cas de cholangiocarcinome intra-hépatique, un cas de GIST iléal, un nodule pulmonaire suspect de tumeur primitive. Deux foyers restaient d'origine indéterminée à l'issu du suivi. Ces cinq foyers ont été exclus de l'analyse finale

b) TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC :

Cinquante examens TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC ont été décrits positifs (85%) avec une médiane de 10 lésions [1-50] suspectes lorsque l'examen était considéré positif.

Au total, 674 lésions ont été considérées positives. La médiane des SUV Max par patient était de 47,32 [5,56-217,97].

Neuf examens (15%) TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC se sont révélés négatifs et avaient été réalisés dans 8 cas après une chirurgie à visée curative.

Selon le gold standard, aucune lésion décrite en TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC ne s'est révélée être un faux-positif.

c) *Comparaison des examens TEP-TDM au ^{18}FDG et TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC :*

La TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC était positive chez significativement plus de patients que la TEP-TDM au ^{18}FDG (85% contre 61% respectivement (p=0,003)). De même le nombre de lésions détectées en TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC et la SUV Max par patient étaient significativement plus élevés en TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC qu'en TEP-TDM au ^{18}FDG (respectivement p<0,0001 et p<0,0001).

La TEP-TDM au ^{18}FDG était positive chez 3 des 9 patients avec une TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC négatives. Dans 2 cas, il s'agissait de TNE d'origine duodénale avec des fixations anormales au niveau du site chirurgical (à 3 mois de la chirurgie). La spécificité très incertaine de ces foyers est restée indéterminée au cours du suivi (probables faux positifs inflammatoires). Le dernier patient, présentait une TNE pancréatique bien différenciée de haut grade (G3) avec un Ki67 à 50% avec hyperfixation de la lésion primitive et de multiples lésions secondaires. Ce patient est décédé peu de temps après sa prise en charge par chimiothérapie.

Sur les 178 lésions FDG positives, 24 lésions discordantes FDG+ (13,5%) ont été décrites chez 10 patients (27,8% des patients avec une TEP-TDM au ^{18}FDG positive) avec un nombre médian de 1 lésion discordante [1-10] par examen. La médiane des SUV Max de ces lésions était de 7,24 [3,95-11,85] (exemple sur la figure 17).

Au sein des 674 lésions DOTANOC positives, 474 lésions (70,3%) étaient des lésions discordantes DOTANOC+, qui ont été décrites chez 43 patients (86% des patients avec une TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC positive). Le nombre médian de lésions discordantes DOTANOC+ était de 8 [1-50] par examen. La médiane des SUV Max de ces lésions était de 38 ,18 [5,56-217,97] (exemple sur la figure 18).

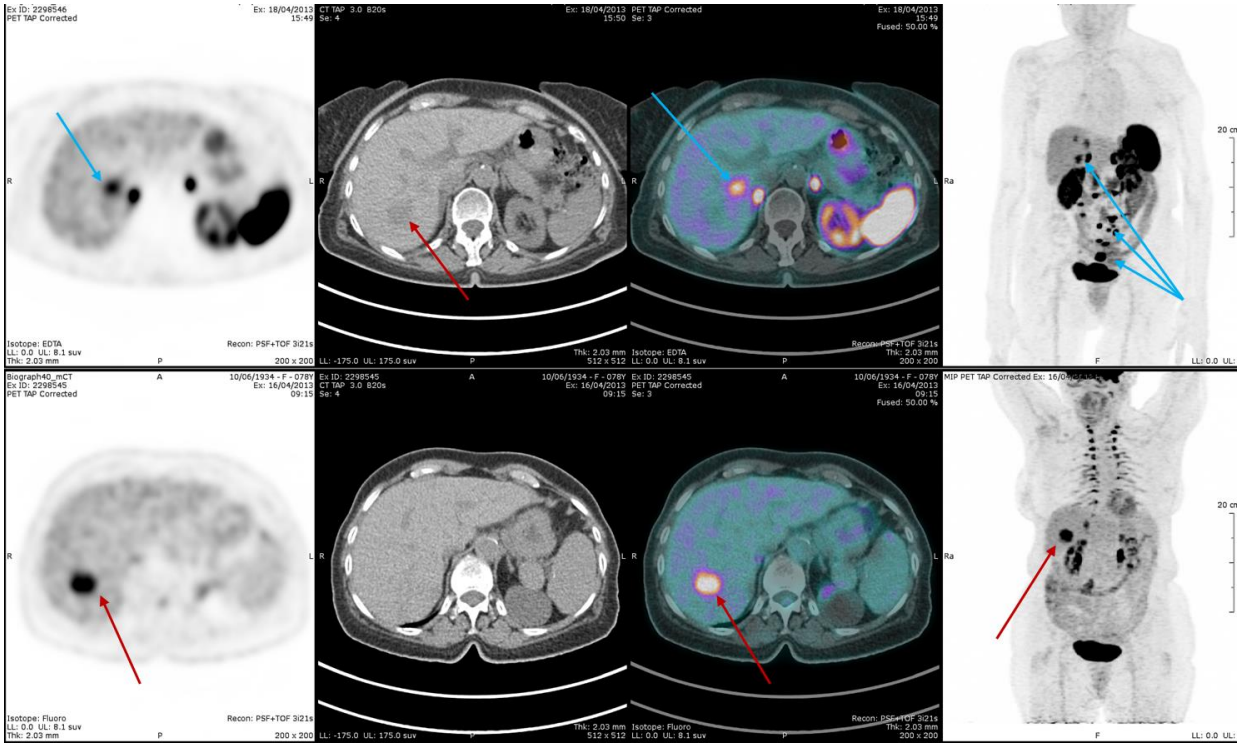
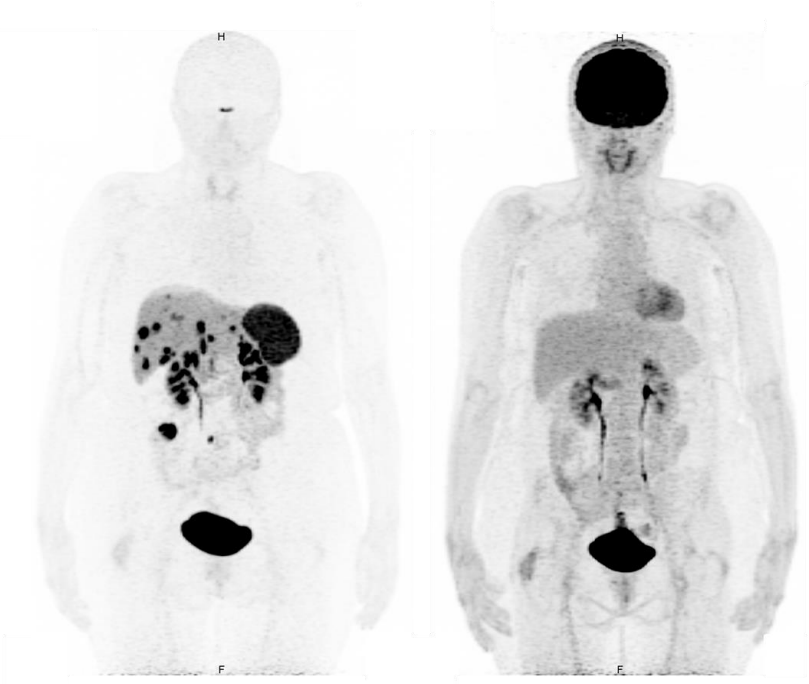


Figure 17 : Patiente de 78 ans. TNE grêlique métastatique hépatique (grade G2, Ki67 à 4%). Une lésion discordante FDG+ (flèches rouges). Nombreuses lésions visibles seulement sur le DOTANOC (flèches bleues)



DOTANOC FDG

Figure 18 : Patiente de 59 ans. TNE pancréatique d'emblée métastatique hépatique et ganglionnaire (grade G2, Ki67 à 4%). TEP-TDM au ^{18}FDG considérée négative (MIP de droite) et TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC positive (MIP de gauche) avec nombreuses lésions discordantes DOTANOC +

C) Analyse des sous-groupes de patients selon le résultat de la TEP-TDM au ^{18}FDG:

Il n'a pas été mis en évidence de paramètre clinico-biologique permettant de différencier de manière statistiquement significative les deux populations de patients avec une TEP-TDM au ^{18}FDG positive ou négative (tableau 6). Il n'a notamment pas été retrouvé de différence statistiquement significative concernant le Ki67 (p=0,37) ou le grade histo-pronostique OMS 2017 (p=0,53) (figure 19) entre les deux populations.

Les seuils de Ki67 à 10% et à 15% ont été testés.

La TEP-TDM au ^{18}FDG était positive dans 61% (16/26) des cas de TNE avec un Ki67 < 10% et dans 76% (16/21) des cas avec un Ki67 ≥ 10% (différence non significative, p=0,29).

La TEP-TDM au ^{18}FDG était positive dans 64% (23/36) des cas de TNE avec un Ki67 < 15% et chez 81% (9/11) des cas de TNE avec un Ki67 ≥ 15% (différence non significative, p=0,26).

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre le nombre de lignes de traitement reçus avant la TEP ainsi que le délai entre le diagnostic et la réalisation des examens entre les deux populations de patients. En revanche, les patients avec une TEP-TDM au ^{18}FDG positive ont bénéficié significativement de plus de lignes de traitements après la TEP que ceux avec une TEP-TDM au ^{18}FDG considérée négative (p<0,0001).

La médiane des SUVMax en TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC n'était pas significativement différente entre les deux groupes : 57,31 [14,65-166,14] pour les patients avec une TEP-TDM au ^{18}FDG positifs contre 43,72 [5,56-217,97] pour ceux avec un examen négatif (p=0,284).

Toutefois, le fait d'avoir un examen TEP-TDM au ^{18}FDG positif avait un impact péjoratif significatif sur la survie sans progression (p=0,0002) (figure 20) et sur la survie globale (p=0,0245) (figure 21).

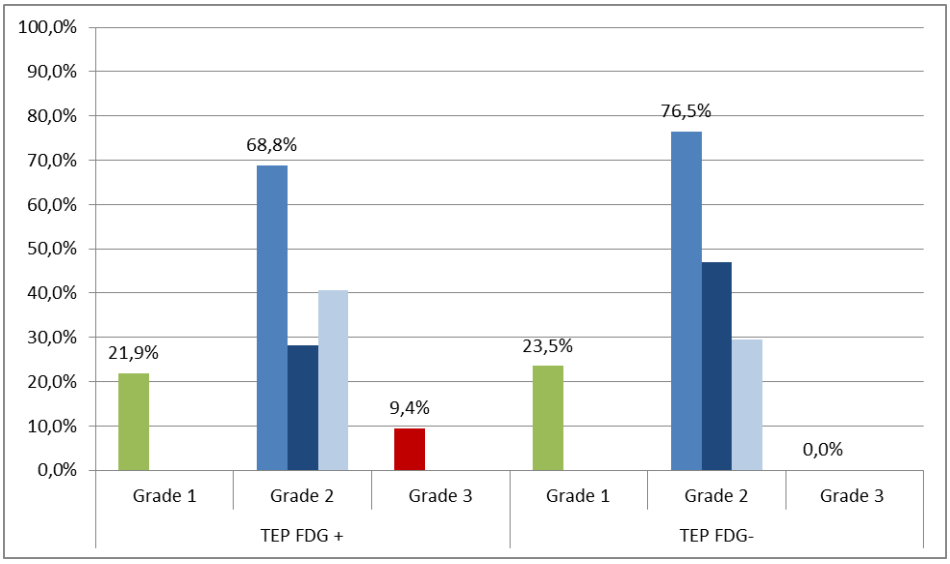


Figure 19 : Répartition (en pourcentage) des grades histo-pronostiques OMS 2017 disponibles en fonction de la positivité des examens TEP-TDM au ^{18}FDG. Ki67 ≥ 10% « bleu foncé » et Ki67 < 10% « bleu clair »

Variables	FDG Positive	FDG Négative	p
Patients (n=59)	36	23	
Age médian (en années)	58.5 [25-78]	62 [41-79]	0,72
Sexe			0,57
Hommes	20 (55.5%)	11 (47.8%)	
Femmes	16 (44.5%)	12 (52.2%)	
Tumeur primitive			0,62
Pancréas	21 (58.3%)	15 (65.2%)	
Grêle	9 (25%)	5 (21.7%)	
Duodénum	3 (8.3%)	0 (0%)	
Rectum	1 (2,8%)	2 (8.7%)	
Estomac	1 (2,8%)	1 (4.4%)	
X	1 (2,8%)	0 (0%)	
Grade (OMS 2017) (n=49)	32	17	0,53
G1	7 (21.8%)	4 (23.5%)	
G2	22 (68.8%)	13 (76.5%)	
G3	3 (9.4%)	0 (0%)	
Ki 67 médian (n=47)	8.5 [1-50]	7 [1-15]	0,37
Ki 67 < 10% (n=26)	16	10	0,295
Ki 67 ≥ 10% (n=21)	16	5	
Délai médian (en mois) entre le diagnostic et la TEP	11 [1-272]	3 [0-156]	0,88
Nombre médian de lignes de traitements antérieurs	1 [0-12]	1 [0-6]	0,402
Nombre médian de lignes de traitements après la TEP	2 [0-5]	1 [0-2]	**<0,0001**

Tableau 6 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec une TEP-TDM au ^{18}FDG positive ou négative

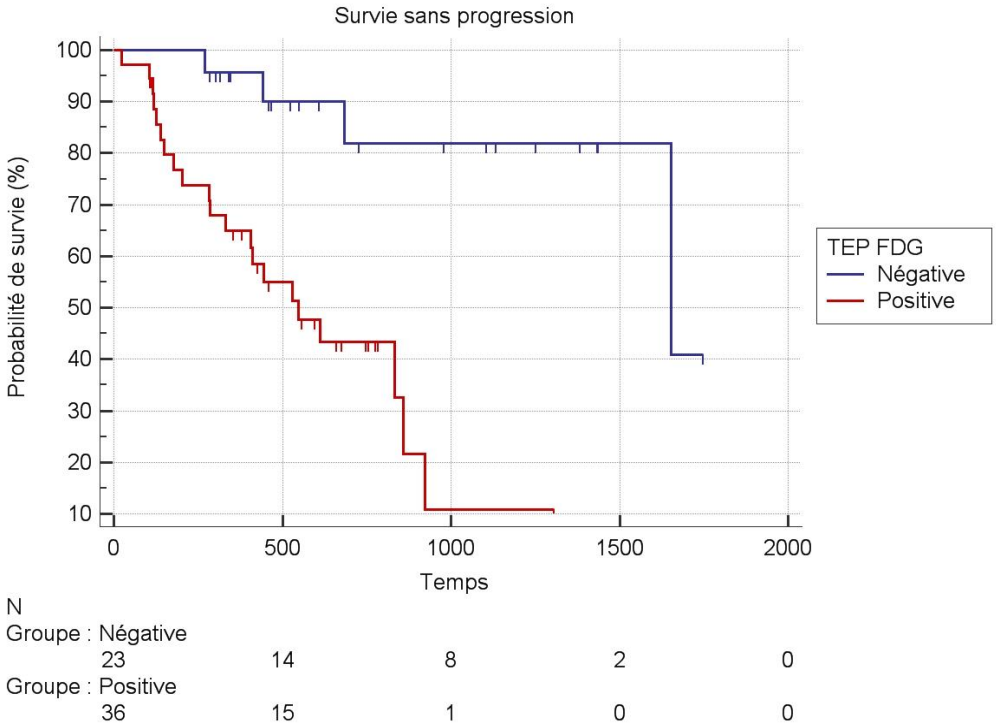


Figure 20 : Survie sans progression au sein de la population suivant la positivité de l'examen TEP-TDM au ^{18}FDG (p=0,0002)

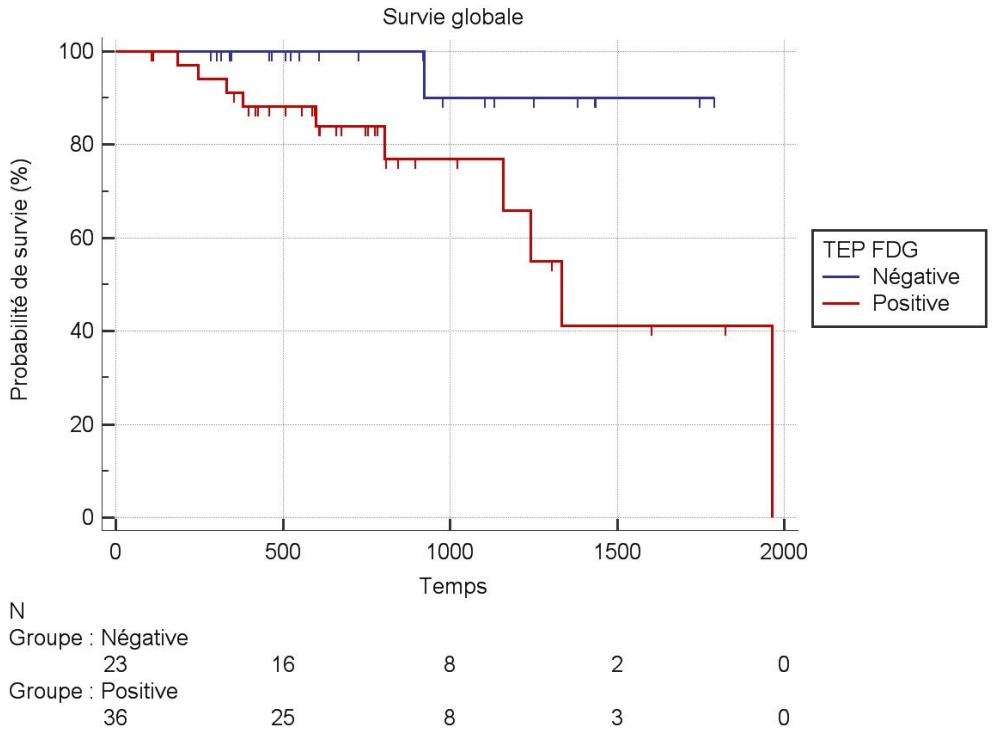


Figure 21 : Survie globale au sein de la population suivant la positivité de l'examen TEP-TDM au ^{18}FDG (p=0,0245)

D) Etude de l'impact pronostique des TEP-TDM dans la population globale :

Après un suivi médian de 22 mois (660 jours [109-1963]), 25 patients (42% ; 25/59) ont présenté une progression de leur maladie et 11 patients (18,6% ; 11/59) sont décédés (en lien ou non avec la TNE GEP).

a. Analyses de survie sans progression (SSP) :

En **analyse univariée**, plusieurs facteurs péjoratifs statistiquement significatifs sur la survie sans progression ont été déterminés :

- le Ki67 (p=0,0165),
- le fait d'avoir une TEP-TDM au ^{18}FDG positive (p=0,0012),
- le nombre de lésions discordantes FDG+ (p=0,0033),
- le nombre de lignes de traitement avant la TEP (p<0,0001),
- et les paramètres semi-quantitatifs en TEP-TDM au ^{18}FDG : SUVMax des lésions par patient (p=0,0286), ratio SUVMax des lésions par patient / SUVMax du foie (p=0,0077), et ratio SUVMax des lésions par patient / SUVMoy du foie (p=0,0080).

A l'aide de courbes ROC (*receiver operating characteristic*) (figure 22), les valeurs les plus discriminantes en matière de PFS ont été déterminés pour :

- la SUVMax des lésions par patient en TEP-TDM au ^{18}FDG à 7,59,
- le ratio de la SUVMax par patient /SUVMax du foie en TEP-TDM au ^{18}FDG à 1,63,
- le ratio de la SUVMax par patient/SUVMoy du foie en TEP-TDM au ^{18}FDG à 2,75.

Des courbes de survie ont pu être obtenues en utilisant ces seuils (figure 23 à 25).

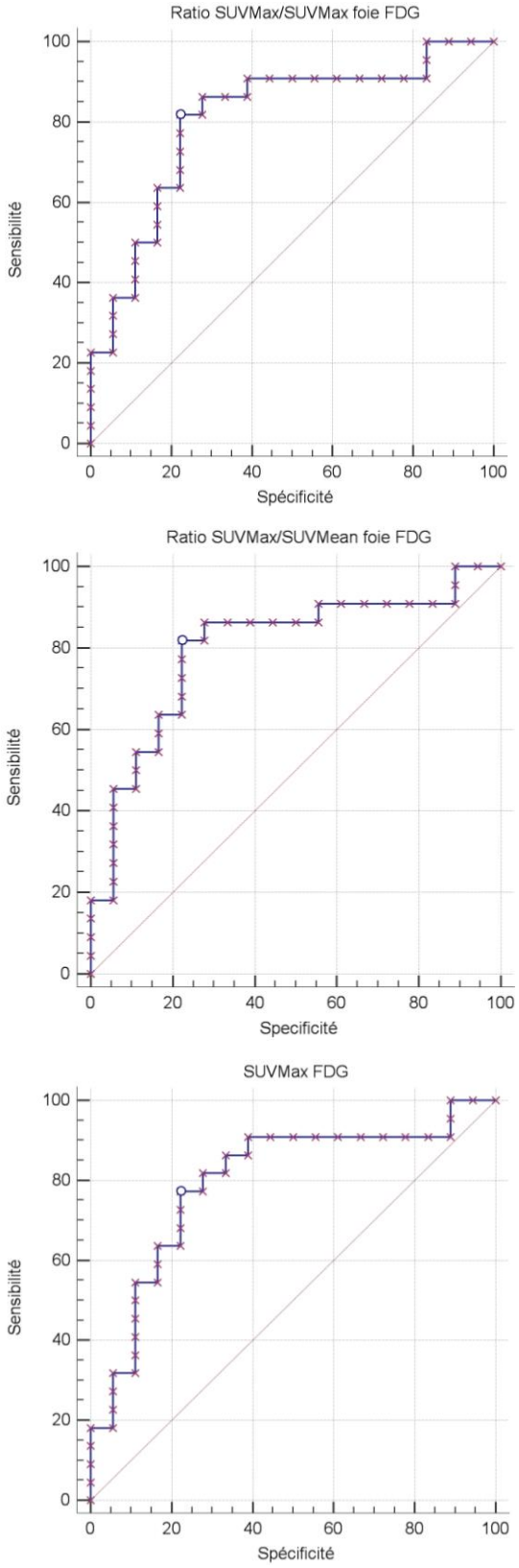


Figure 22 : Courbes ROC en fonction de la « progression » : du ratio de SUVMax des lésions par patient */SUVMax foie en FDG (en haut) (AUC=0,808 ; p<0,0001) ; du ratio de SUVMax* des lésions par patient */SUVMoy foie en FDG (au milieu) (AUC=0,801 ; p=0,0001) ; de la SUVMax* des lésions par patient *(en bas) (AUC=0,795 ; p=0,0001)*

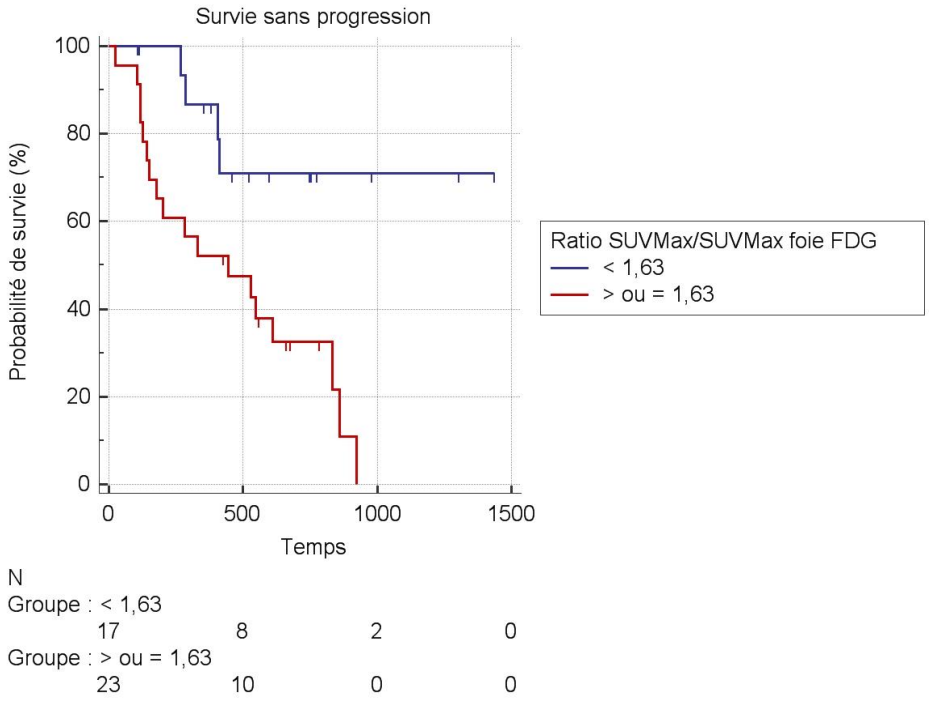


Figure 23 : Survie sans progression en fonction du ratio de la SUVMax des lésions par patient /SUVMax du foie en TEP-TDM au ^{18}FDG en utilisant le seuil de 1,63 (p=0,0042)

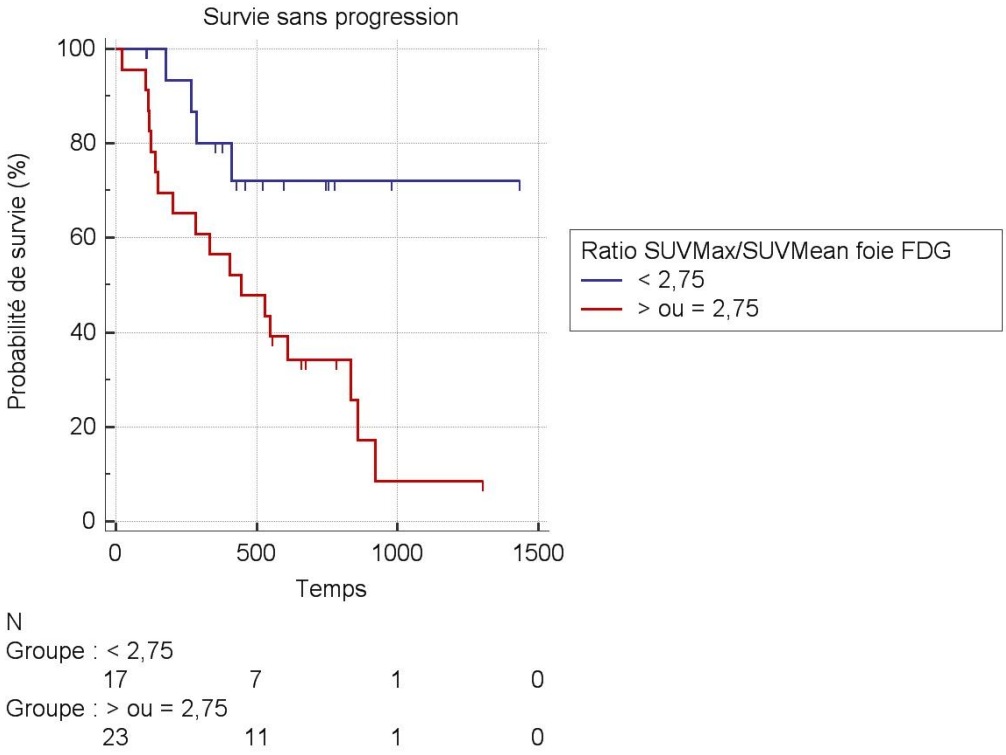


Figure 24 : Survie sans progression en fonction du ratio de la SUVMax des lésions par patient /SUVMoy du foie en TEP-TDM au ^{18}FDG en utilisant le seuil de 2,75 (p=0,0166)

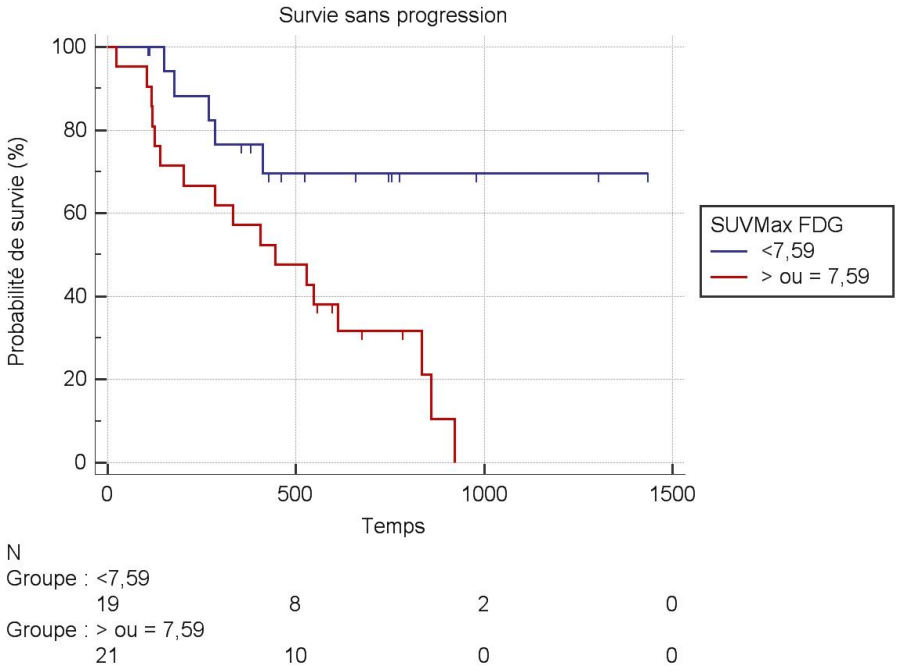


Figure 25 : Survie sans progression en fonction de la SUVMax des lésions par patient en TEP-TDM au ^{18}FDG en utilisant le seuil de 7,59 (p=0,0078)

L'**analyse multivariée**, réalisée avec les paramètres significatifs déterminés en analyse univariée a fait ressortir trois facteurs associés de manière péjorative à la SSP :

- le ratio de la SUVMax des lésions par patient /SUVMoy du foie en TEP-TDM au ^{18}FDG (p=0,0036),
- le nombre de lésions discordantes FDG+ (p=0,0015),
- le nombre de lignes de traitement avant la TEP (p=0,0173).

Le Ki67 n'était pas un facteur indépendant associé significativement à la SSP.

Aucun paramètre semi-quantitatif testé en lien avec la TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC ne s'est révélé associé significativement à la SSP (en analyse univariée ou multivariée)

b. Analyses de survie globale (SG) :

En **analyse univariée**, seuls trois paramètres étaient significativement associés à la survie globale :

- le Ki67 (p=0,0134),
- le nombre de lésions discordantes FDG+ (p=0,0007),
- le nombre de lignes de traitement avant la TEP (p=0,0009).

Lors de **l'analyse multivariée** avec ces facteurs, seuls le nombre de lésions discordantes FDG+ (p=0,0018) et le nombre de lignes de traitement avant la TEP (p=0,0159) ont démontré un impact péjoratif sur la SG.

Le Ki67 n'était pas un facteur indépendant associé à la SG.

Aucun paramètre semi-quantitatif testé mesuré sur la TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC, ni sur la TEP-TDM au ^{18}FDG n'était associé significativement à la SG.

E) Etude de l'impact pronostique des TEP chez les patients métastatiques:

Au total 45 patients présentaient une maladie avancée. Il s'agit du groupe avec le plus grand effectif. Après un suivi médian de 22,5 mois (676 jours [186-1963]), 24 patients (53%) ont présenté une progression de leur maladie et 11 patients (24%) sont décédés dans ce sous-groupe.

a) Analyses de survie sans progression :

En **analyse univariée**, plusieurs facteurs péjoratifs statistiquement significatifs sur la survie sans progression (SSP) ont été mis en évidence :

- le fait d'avoir un examen TEP-TDM au ^{18}FDG positif (p=0,0035),
- le nombre de lignes de traitement avant la TEP (p=0,0022),
- le Ki67 (p=0,043),
- le nombre de lésions discordantes FDG+ (p=0,0335).

Les différents paramètres semi-quantitatifs mesurés sur la TEP-TDM au ^{18}FDG n'étaient pas significativement liés à la SSP chez les patients métastatiques (la SUVMax des lésions par patient, le ratio SUVMax des lésions par patient / SUVMax hépatique; et le ratio SUVMax des lésions par patient / SUVMoy hépatique, la SUVPeak des lésions par patient, la SUVMax de la lésion discordante la plus fixante).

Aucun paramètre semi-quantitatif étudié de la TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC ne s'est révélé significativement associé à la SSP dans cette population.

A partir des différents facteurs significatifs en analyse univariée, une **analyse multivariée** a pu être effectuée et trois facteurs étaient significativement associés à la SSP :

- le fait d'avoir une TEP-TDM au ^{18}FDG positive (p=0,0154) (figure 26),
- le nombre de ligne de traitement avant la TEP (p=0,0155),
- le Ki67 (p=0,0312).

A l'aide d'une courbe ROC (*receiver operating characteristic*), un seuil de 11% pour le Ki67 s'est avéré être le plus discriminant et de nouvelles courbes de survie ont pu être établies (figure 27).

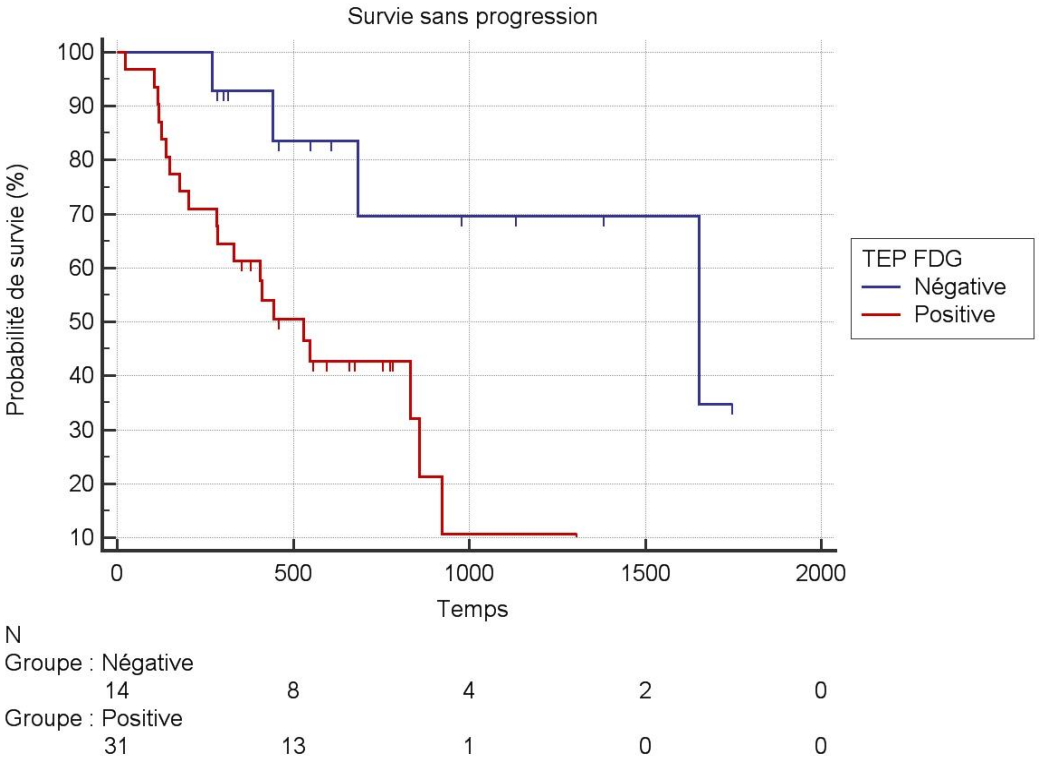


Figure 26 : Survie sans progression en fonction de la positivité de l'examen TEP-TDM au ^{18}FDG chez les patients métastatiques (p=0,0069)

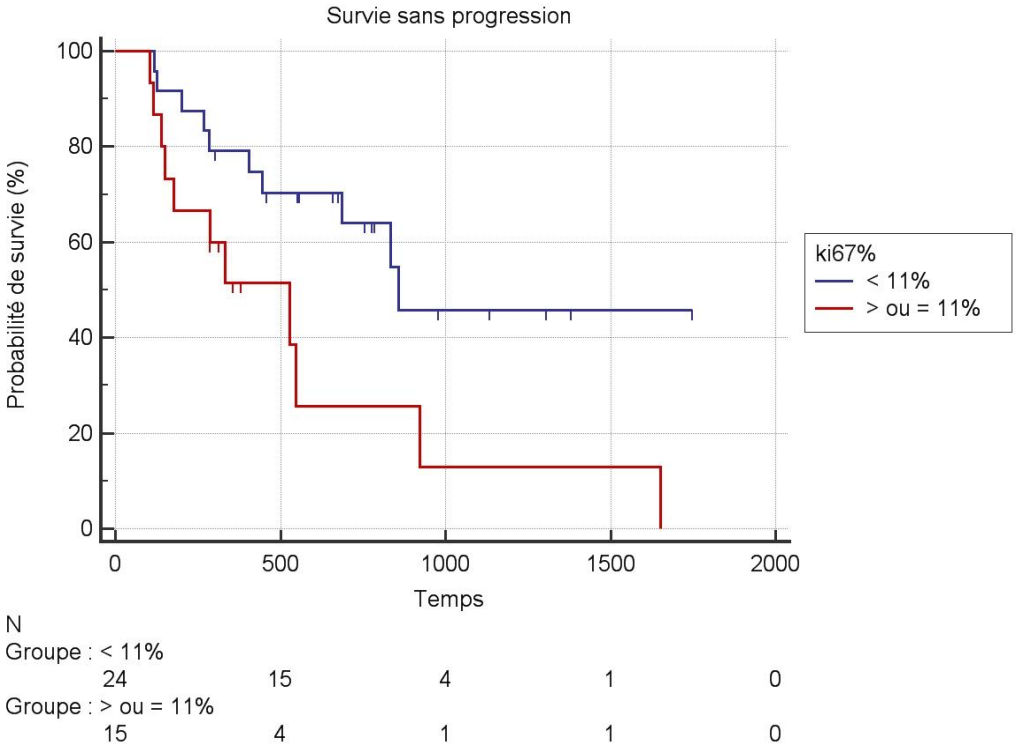


Figure 27 : Survie sans progression en fonction du Ki67 (seuil de 11%) chez les patients métastatiques (p=0,0219)

b) Analyses de survie globale :

Peu de décès ont été observés au cours du suivi des patients (n=11).

En **analyse univariée**, trois facteurs péjoratifs statistiquement significatifs sur la survie globale ont été mis en évidence :

- le Ki67 (p=0,0196),
- le nombre de lésions discordantes FDG+ (p=0,0018),
- le nombre de lignes de traitement avant la TEP (p=0,0037).

Ici aussi, aucun facteur en lien avec les paramètres semi-quantitatifs étudiés de la TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC ou de la TEP-TDM au ^{18}FDG n'était significativement associé à la SG.

L'analyse multivariée avec ces critères a retrouvé deux facteurs statistiquement significatifs sur la SG : le nombre de lignes de traitement avant la TEP (p=0,0253) et le nombre de lésions discordantes FDG+ (p=0,0028).

F) Etude de l'impact pronostique des TEP des tumeurs primitives localisées :

Malgré un suivi médian de 18.9 mois (567.5 jours [109-1436]), aucune analyse de survie (sans progression ou globale) n'a pu être réalisée du fait d'un effectif faible avec trop peu d'évènements observés. En effet sur les 14 patients que comptait ce groupe, seul un patient a présenté une progression de sa maladie et aucun décès n'est survenu durant le suivi.

La répartition de la SUV Max des lésions par patient en TEP-TDM au ^{18}FDG et en TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC en fonction du grade (G1 ou G2) a été représentée en figure 28 (aucune analyse statistique n'a pu être effectuée du fait des effectifs trop faibles).

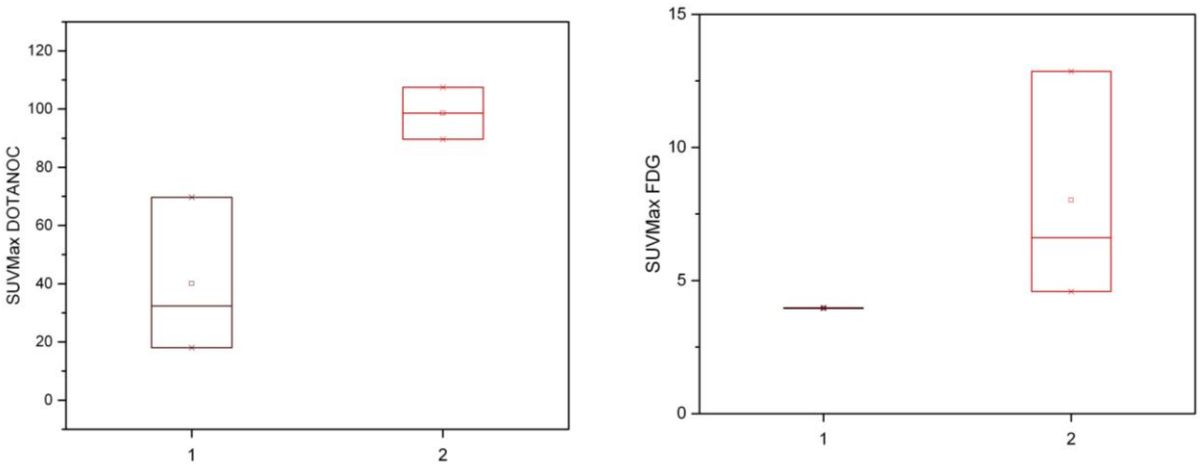


Figure 28 : Diagrammes box plot de la répartition de la SUVMax par patient en fonction du grade (G1 ou G2) en TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC (à gauche) et en TEP-TDM au ^{18}FDG (à droite).

G) <u>Comparaison des groupes selon la localisation primitive pancréatique ou grêlique:</u>

Il s'agit des deux histologies les plus représentées dans la population étudiée avec 36 TNE pancréatiques (61% des patients) et 14 d'origine grêlique (24% des patients).

Nous n'avons pas retrouvé de facteur statistiquement significatif permettant de différencier statistiquement les deux sous-groupes (tableau 7). La répartition du Ki67 des deux populations est représentée sur la figure 29, sans différence significative entre les deux sous-groupes (p=0.912). Le détail des différents grades OMS disponibles en fonction de la tumeur primitive est représenté sur la figure 30.

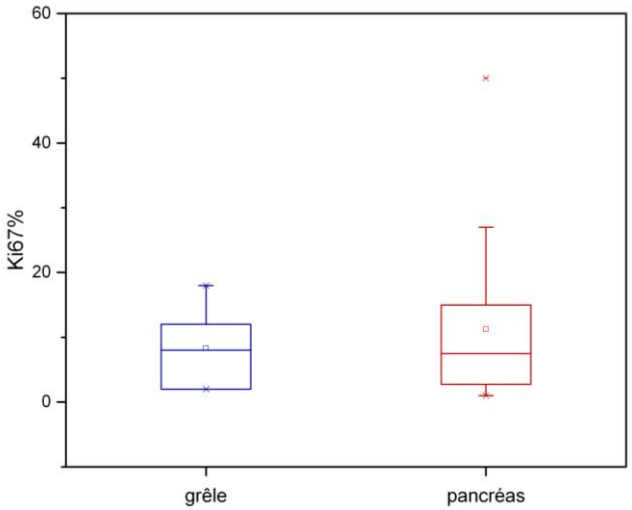


Figure 29: Diagramme box-plot de la répartition du Ki67 des sous-groupes de patients avec une TNE primitive grêlique ou pancréatique (p=0.912)

Variables	Pancréas	Grêle	p
Patients (n=50)	36	14	
Age médian (en années)	58 [25-79]	65 [49-78]	0,083
Sexe			0,54
Hommes	17 (47,2%)	8 (57,1%)	
Femmes	19 (52,8%)	6 (42,9%)	
Atteinte néoplasique			0,12
Localisée	10 (27,8%)	1 (7,4%)	
Avancée	26 (72,2%)	13 (92,6%)	
Grade OMS 2017 (n=41)	29	12	0,45
G1	6 (20,7%)	3 (25%)	
G2	20 (69%)	9 (75%)	
G3	3 (10,3%)	0 (0%)	
Ki67 médian	7,5 [1-50]	8 [2-18]	0,912
Délai médian (en mois) entre le diagnostic et la réalisation des TEP	4 [0-165]	2,5 [1-272]	0,78
Nombre médian de lignes de traitements antérieurs	0 [0-12]	1,5 [0-6]	0,448
Nombre d'examens TEP-TDM au ^{18}FDG positifs	21 (58,3%)	9 (64%)	0,702

Tableau 7 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients en fonction d'une atteinte primitive pancréatique ou grêlique

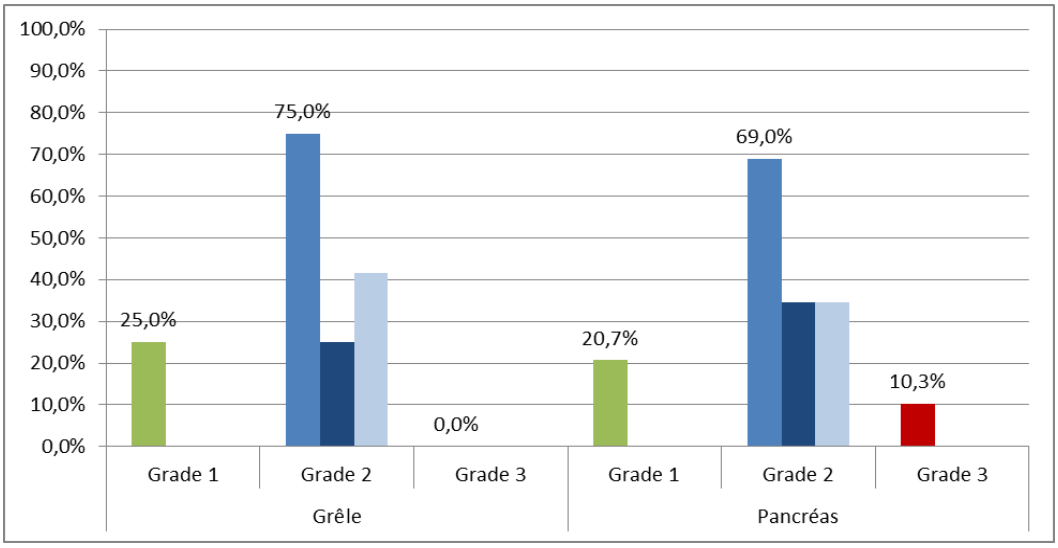


Figure 30 : Répartition (en pourcentage) des grades histo-pronostiques OMS 2017 disponibles en fonction de l'atteinte primitive pancréatique ou grêlique. Ki67 ≥ 10% « bleu foncé » et Ki67 < 10% « bleu clair »

Nous nous sommes interéssés aux SUVMax des lésions par patient au sein des deux sous-groupes et aucune différence significative n'a été retrouvée sur l'examen TEP-TDM au ^{18}FDG (p=0,48) ou en TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC (p=0,053). Une tendance semble se dégager dans ce dernier cas avec une SUVMax en TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC dans les cas de TNE pancréatique à la limite d'être significativement supérieure à celle des cas de TNE du grêle (figure 31).

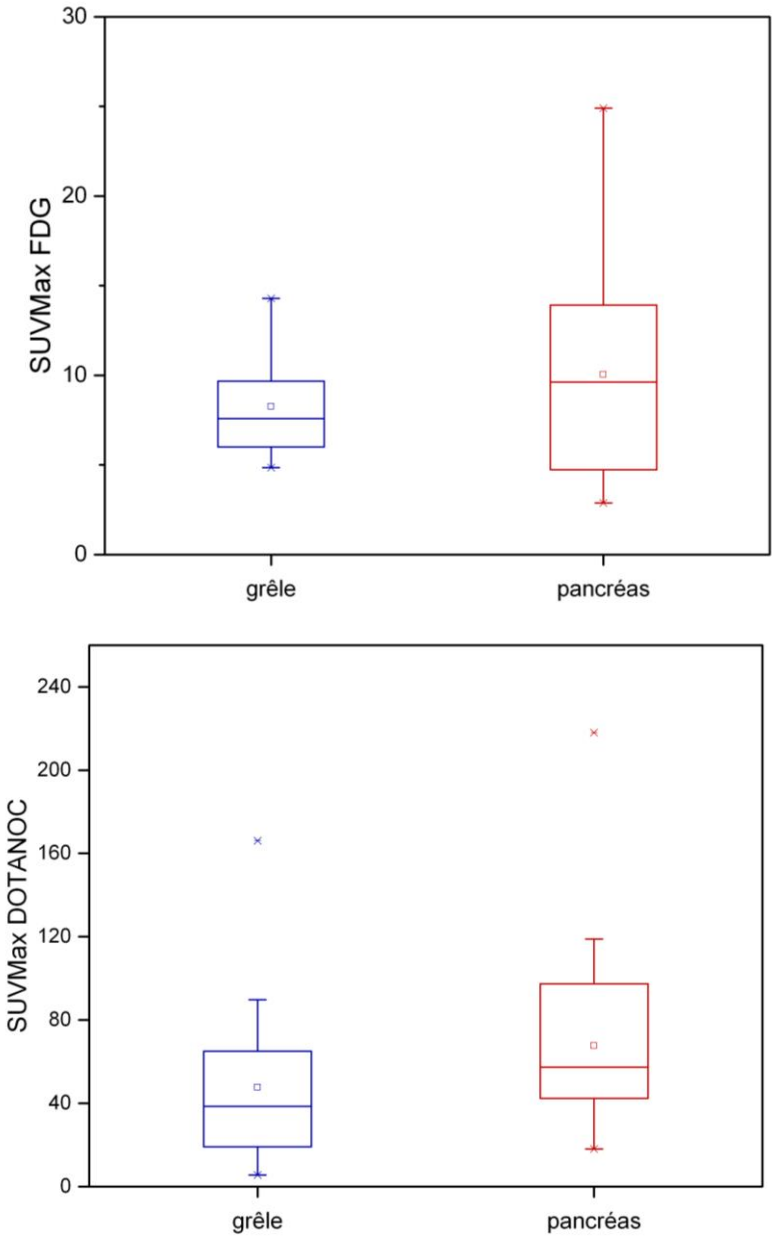


Figure 31 : Diagrammes boxplot de la répartition de la SUV Max des lésions *par patient en fonction du type de tumeur primitive (pancréas ou grêle) en TEP-TDM au ^{18}FDG (p=0,48) (en haut) et en TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC (p=0,053) (en bas)*

En terme de survie les deux sous-groupes ne différaient pas de manière statistiquement significative : sur la SSP (p=0,6913) (figure 32) ni sur la SG (p=0,8125) (figure 33).

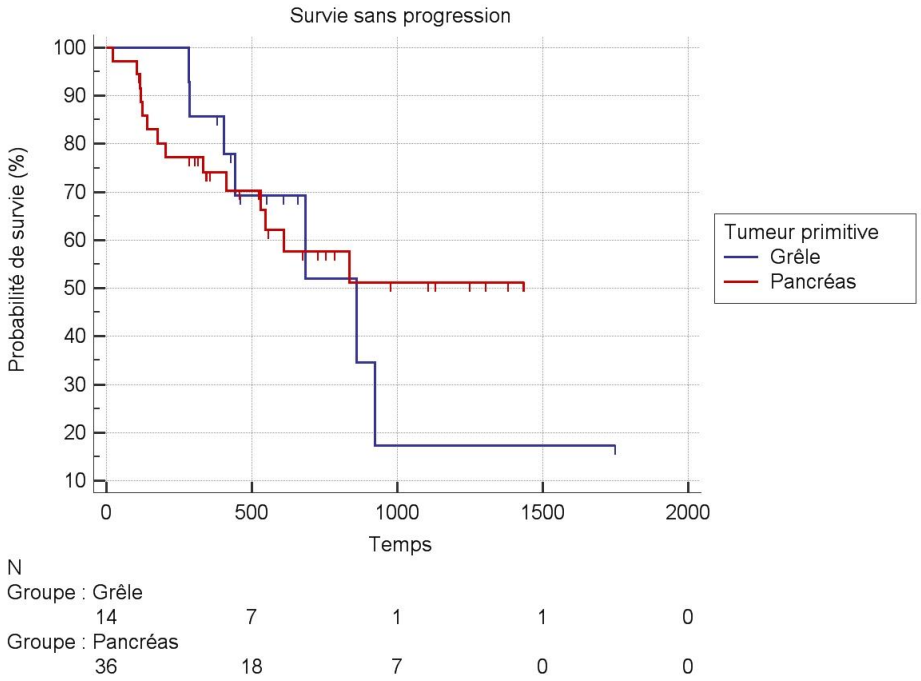


Figure 32 : Survie sans progression en fonction de l'origine de la tumeur primitive (pancréas ou grêle) (p=0.6913)

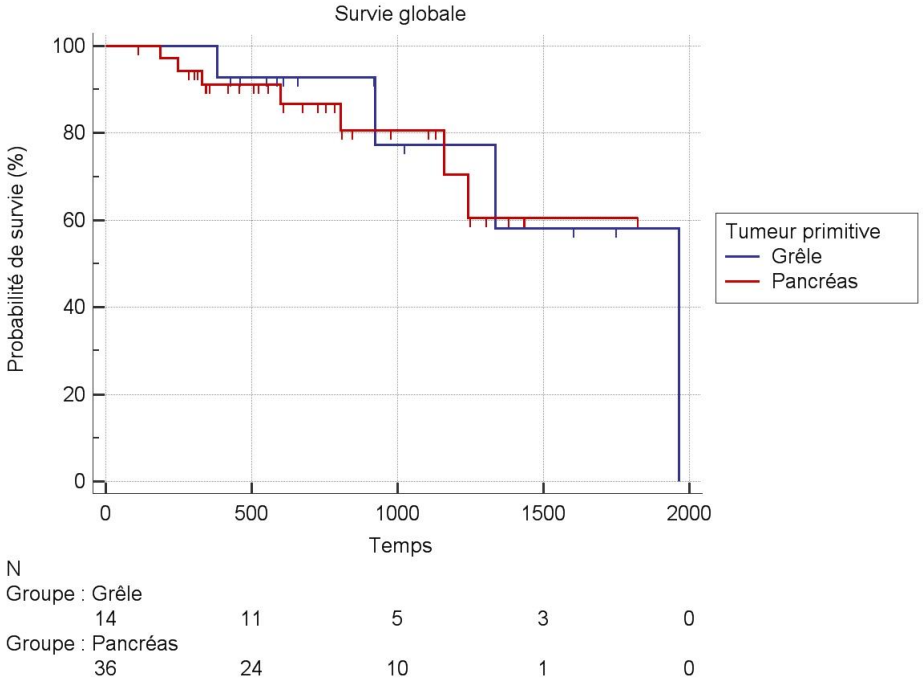


Figure 33 : Survie globale en fonction de l'origine de la tumeur primitive (pancréas ou grêle) (p=0.8125)

IV) DISCUSSION :

Les TNE GEP bien différenciées sont des tumeurs d'évolution habituellement indolente, mais de profil évolutif pouvant se modifier au cours du suivi ou parfois étant variable au niveau inter- comme intra-individuel. L'imagerie fonctionnelle permet d'analyser de manière non invasive le phénotype tumoral à l'échelle du corps entier et de manière répétée dans le temps.

L'imagerie des récepteurs de la somatostatine est la technique de référence pour le diagnostic et le suivi des TNE GEP depuis plus de vingt ans. C'est également un examen indispensable pour la sélection des patients et la prédiction de la réponse à la radiothérapie interne vectorisée par analogue de la somatostatine radiomarqué (RIV ou PRRT pour les anglosaxons). L'examen de référence historique est la scintigraphie à l'Octréoscan®[49] mais la TEP-TDM aux analogues de la somatostatine radiomarqués présente de meilleures performances globales[72].

L'impact pronostique de l'imagerie des récepteurs de la somatostatine a été peu étudié dans la littérature. Une étude de Asnacios et al.[68] a évalué la scintigraphie à l'Indium 111-pentétréotide dans les TNE bien différenciées (toutes tumeurs primitives confondues, digestives et extra-digestives). Une absence de fixation sur la scintigraphie à l'Octréoscan® était associée à un moins bon pronostic sur la survie des patients. Ce résultat a été retrouvé par Garin et al.[73] sur 38 patients atteints de TNE métastatiques, avec un pronostic péjoratif démontré sur la survie sans progression et sur la survie globale en cas d'examen à l'Octréoscan® négatif. La réactualisation des données de la même cohorte par Bahri et al.[55] en 2014 avec une moyenne de suivi de 55.2 mois a confirmé les premiers résultats en matière de survie sans progression ou de survie globale.

Cette tendance méritait d'être étudiée pour les examens TEP-TDM aux analogues de la somatostatine. L'étude rétrospective de Sharma et al.[69] a évalué la TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC associée à la TEP-TDM au ^{18}FDG chez 37 patients métastatiques. Seule la SUV Max en TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC était un facteur pronostique indépendant statistiquement significatif sur la survie sans progression des patients mais ne permettait pas de distinguer les patients progressifs des non-progressifs. Les autres facteurs clinico-biologiques (grade histo-

pronostique, Ki67, tumeur primitive…) et d'imagerie (notamment en TEP-TDM au ^{18}FDG) semblaient inférieurs.

Dans notre étude qui ne comportait que des patients porteurs de TNE GEP bien différenciées, nous n'avons pas mis en évidence de valeur pronostique de la TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC que ce soit sur la positivité de l'examen ou les paramètres semi-quantitatifs mesurés. Cela peut s'expliquer en partie par les différences de populations étudiées. En effet, Sharma et al.[69] ont inclus 24% de TNE primitives pulmonaires, seulement 27% de tumeurs pancréatiques et au total 51% de carcinomes bien différenciés (équivalent grade G3 OMS 2017). Ces différences sont importantes car la localisation du primitif et le grade OMS peuvent influencer à eux seuls le pronostic des patients[3]. Enfin, peu d'événements de progression ont été observés sous-estimant peut être l'impact réel de la TEP-TDM au ^{18}FDG dans leur population (assez réduite).

La place de la TEP-TDM au ^{18}FDG dans les TNE GEP est bien moins définie dans la littérature notamment en ce qui concerne les TNE GEP bien différenciées de bas grade. Du fait du caractère habituellement indolent de ces TNE, les performances diagnostiques de la TEP-TDM au ^{18}FDG sont moins bonnes que celles de la TEP-TDM aux analogues de la somatostatine, notamment en se qui concerne le bilan lésionnel[74] et l'intérêt de cet examen a longtemps été considéré comme limité. Cependant, l'intérêt de la TEP-TDM au ^{18}FDG a été démontré dans le domaine de l'oncologie endocrinienne pour les tumeurs thyroïdiennes de souche vésiculaire ou les carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT). Cet intérêt existe pour le staging mais également pour le pronostic de ces tumeurs en cas d'accélération de la pente de thyroglobuline dans les carcinomes différenciés de la thyroïde (CDT)[75] et de la calcitonine dans les CMT[76]. Il pourrait être le témoin d'une dédifférenciation tumorale associée à une agressivité tumorale (théorie du flip flop dans le cas des CDT avec avidité constatée pour le FDG pour des lésions iodo-négatives)[77].

La place de la de la TEP-TDM au ^{18}FDG semble plus évidente dans le bilan et le suivi des TNE peu différenciées[78], de profil très agressif et qui classiquement n'expriment pas ou peu les récepteurs de la somatostatine, mais reste néanmoins peu documentée dans la littérature. Ce groupe de TNE GEP n'est pas inclus dans notre étude du fait d'un effectif très restreint et du profil particulier de ces tumeurs, avec une évolution souvent rapide et un pronostic plus

sombre[3], nécessitant une prise en charge thérapeutique urgente et biaisant potentiellement les analyses.

Dans les TNE GEP bien différenciées, la TEP-TDM au ^{18}FDG semble plutôt indiquée en cas des TNE de grade élevé[79] et surtout en cas de négativité de l'imagerie des récepteurs de la somatostatine[80]. La complémentarité de la TEP-TDM au ^{18}FDG avec la TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC pour l'évaluation des TNE a été démontrée par plusieurs travaux [81,82]. Du fait d'une hétérogénéité au sein de ces tumeurs, notamment dans le grade G2, l'équipe de Abgral et al.[54] a défini des profils à haut risque évolutif, en utilisant un seuil de Ki67 à 10% (seuil déterminé statistiquement sur une cohorte initiale de 130 patients). Le groupe étudié comportait 18 patients avec une TNE bien différenciée et un Ki67 supérieur ou égal à 10% (médiane 17.5%) sans comparaison avec ceux présentant un Ki67 inférieur à 10%. Malgré le faible effectif, une différence significative a pu être démontrée en faveur de la TEP-TDM au ^{18}FDG comparativement à la scintigraphie à l'Octréoscan® en matière de performances diagnostiques dans cette analyse prospective (positivité de 100% contre 83% respectivement). Ces résultats sont proches de ceux retrouvés par Binderup et al.[53] sur 98 patients avec une population hétérogène tant en termes de tumeurs primitives que de grade histo-pronostique). Dans cette étude prospective, la TEP-TDM au ^{18}FDG était positive chez 58% des patients, s'élevant à 93% des patients avec un Ki67 supérieur ou égal à 15%.

Dans notre étude, la TEP-TDM au ^{18}FDG était positive chez 61% des patients, proche de celle de l'équipe de Binderup et al.[53]. Cependant aucune influence statistiquement significative du Ki67 n'a pu être mise en évidence sur le résultat de la TEP-TDM au ^{18}FDG chez nos patients métastatiques. Comme déjà rapporté dans la littérature[74], nous avons constaté la présence de lésions ^{18}FDG positives chez un pourcentage non négligeable de patients avec des TNE de bas grade (Ki67 < 3% : 64% (7/11) et Ki 67 < 10% : 61.5% (16/26). Ces résultats reflètent l'hétérogénéité des TNE tant sur le plan lésionnel qu'au niveau individuel. Se pose alors la question de la représentativité du Ki67 comme principal facteur pour caractériser ces tumeurs et recourir à la TEP-TDM au ^{18}FDG. Cet examen d'imagerie présente l'avantage d'être non invasif, explorant le corps en entier et pouvant être répété au cours du temps contrairement au Ki67 qui en plus de nécessiter un geste invasif, ne reflète la prolifération tumorale qu'à un instant donné, pour une localisation.

La valeur pronostique de la TEP-TDM au ^{18}FDG dans les TNE a été rapportée par plusieurs équipes. En 2009, Garin et al.[73] ont évalué prospectivement 38 patients avec une TNE métastatique. Parmi ces patients, 34 présentaient une TNE bien différenciée, dont 7 patients de grade G3 (OMS 2017) et 4 patients avec une TNE peu différenciée. A noter, que 2 patients étaient atteints d'une TNE d'origine pulmonaire. Une interprétation visuelle a été utilisée pour déterminer la positivité des examens TEP-TDM au ^{18}FDG. Sur les 15 patients avec une TEP-TDM au ^{18}FDG positive, 14 ont présenté une récidive précoce (lors de l'évaluation à 6 mois), contre seulement 2 patients sur 23 en cas de TEP-TDM au ^{18}FDG considérée négative. Les paramètres semi-quantitatifs mesurés en TEP-TDM au ^{18}FDG ont également permis de distinguer le groupe récidivant rapidement de celui avec une maladie stable. Un seuil de SUV Max de 9,6 ainsi qu'un ratio SUV Max des lésions par patient/ SUV Max hépatique de 2,54 se sont avérés les plus significatifs. Indépendamment des autres facteurs d'imagerie ou même histologiques, seul le résultat de la TEP-TDM au ^{18}FDG (positif ou négatif) était associé significativement à la survie sans progression des patients (en analyse multivariée). Aucune donnée significative n'était associée à la survie globale dans cette étude. L'analyse tardive des données de la même cohorte par Bahri et al.[55] en 2014 après un suivi médian de 55,2 mois rejoignait ces constatations. Une différence majeure entre les deux études réside dans la définition de la positivité de l'examen TEP-TDM au ^{18}FDG. Les paramètres semi-quantitatifs ont permis de définir un examen positif en cas de ratio SUVMax des lésions par patient/SUVMax hépatique supérieur ou égal à 2.5 ou une SUV Max des lésions par patient supérieure à 4.5. Cette positivité, nouvellement définie, de l'examen TEP-TDM au ^{18}FDG était le seul facteur associé significativement à la survie sans progression mais aussi à la survie globale en analyse multivariée. Le taux de survie à 4 ans des patients avec une TEP-TDM au ^{18}FDG positive était de 0% contre 87% pour ceux avec un examen négatif. Avec une plus grande cohorte de 98 patients, Binderup et al.[53] ont aussi démontré la valeur pronostique péjorative d'un examen TEP-TDM au ^{18}FDG positif sur la SSP. La médiane de suivi des patients n'était que de 11.5 mois ce qui a limité la réalisation des analyses sur la SG d'après les auteurs. La caractérisation d'un examen TEP-TDM au ^{18}FDG n'est pas précisée dans l'article mais une échelle visuelle semble avoir été employée. Lorsque la positivité de l'examen TEP-TDM au ^{18}FDG était fixée par un seuil de SUVMax à 3, ce nouveau facteur était le seul associé significativement à la SSP en analyse multivariée. Cette étude étant paru en 2009, la définition des grades histo-pronostiques

correspond à la classification OMS 2000[83]. La distinction entre les TNE bien et peu différenciées n'est pas claire au sein de leur population qui est déjà hétérogène (en terme de tumeur primitive, d'atteinte métastatique ou de Ki67). La série plus récente d'Ezzedin et al.[84] a stratifié le pronostic associé à la positivité d'un examen TEP-TDM au ^{18}FDG, à l'aide d'un score métabolique chez 89 patients atteints de TNE métastatiques. Ce score de 3 points, était basé sur le ratio de la SUVMax des lésions par patient/SUVMax hépatique. Ainsi mG1 correspondait à un ratio inférieur à 1, mG2 à un ratio entre 1 et 2.3 et mG3 un ratio supérieur à 2.3. Après un suivi médian de 38 mois, le score mG3 était déterminé comme facteur indépendant significatif sur la SG en analyse multivariée. La médiane de survie des patients mG2 était de 55 mois contre 13 mois pour les mG3 (aucun décès dans le groupe mG1 (n=9)). Il est à noter que leur population comprenait 22% de TNE grade 3 (OMS 2017) et 12% de TNE d'origine pulmonaire.

Notre étude va dans le sens de ces travaux et confirme l'important impact de l'examen TEP-TDM au ^{18}FDG sur les patients. Nous avons décidé de positiver les examens TEP-TDM au ^{18}FDG en cas de fixation dans des sites anormaux avec une intensité de fixation supérieure au bruit de fond hépatique. Cela correspond globalement à la limite utilisée par Garin et al.[73] en analyse échelle visuelle, par Binderup et al.[53] avec une SUVMax supérieure 3 ou par Ezzidin et al.[84] avec un mG1 défini comme un ratio inférieur à la fixation hépatique. Sur cette simple définition, la positivité de l'examen était associée de manière péjorative à la SSP et à la SG comme dans la plupart des études. Sur l'analyse globale, nous avons retrouvé un ratio de SUVMax des lésions par patient/SUVMax hépatique à 1,63 comme discriminant en matière de SSP, ce qui est plus bas que dans la littérature (2,3 pour Ezzedin et al.[84] et 2,5 pour Bahri et al.[55]). La plupart de ces études sont antérieures à la nôtre de plusieurs années et les générations de machines TEP ne sont pas les mêmes. Ceci pourrait être une explication à cette différence. Une seconde explication pourrait résider dans la définition de la progression des patients qui n'est pas toujours bien énoncée dans les études. L'utilisation d'un ratio SUVMax des lésions par patient/SUVMoy hépatique est sans doute plus robuste car plus reproductible et moins dépendantes des différences techniques. Ce dernier ratio était associé significativement à la SSP en analyse univariée comme multivariée. Le seuil de 2,75 a été le plus discriminant lors de l'analyse de survie. A notre connaissance il s'agit de la première fois que ce ratio est utilisé pour évaluer la fixation en TEP-TDM au ^{18}FDG dans les TNE GEP. Il mériterait plus d'investigations sur différentes cohortes. Par ailleurs, au-delà, de ces valeurs seuils semi-

quantitatives qui peuvent présenter de nombreuses variations, un facteur s'est révélé très intéressant : le nombre de lésions discordantes FDG+. Il était associé significativement en analyse univariée comme multivariée à la SSP mais aussi à la SG, de manière indépendante et supérieure aux autres caractéristiques cliniques, histo-pronostiques (Ki67) ou même les paramètres semi-quantitatifs des TEP-TDM.

Conscients de l'hétérogénéité des cohortes de patients atteints de TNE, nous nous sommes focalisés sur les TNE bien différenciées en excluant les tumeurs d'origine pulmonaire et en limitant le nombre de tumeurs grade G3 (6% de notre population), qui sont souvent incluses dans les études. De plus, nous avons effectué une analyse pour le **sous-groupe avec une atteinte métastatique** qui est le plus représenté dans la littérature. De manière intéressante, aucun paramètre semi-quantitatif de la TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC mais également de la TEP-TDM au ^{18}FDG n'était associé à la SSP ou à la SG de ces patients. Ces paramètres sont pourtant retrouvés dans plusieurs études déjà citées. Une diminution de l'effectif (n=45) a peut-être diminué la puissance de paramètres déjà à la limite de la significativité dans l'analyse de l'ensemble de la population. Néanmoins, la positivité de la TEP-TDM au ^{18}FDG est associée à la SSP en analyse uni comme multivariée ainsi que le Ki67 dans ce sous-groupe de patients métastatiques. Un seuil de Ki67 de 11% semblait discriminer 2 groupes aux profils évolutifs différents, se rapprochant des seuils retenus dans les études de Abgral et al.[54] à 10% et Binderup et al.[53] à 15%. Des lors, une réelle distinction au sein du grade G2 (défini par l'OMS) pourrait être à considérer à l'avenir. Malgré un faible nombre d'événements, une analyse de la survie globale a pu être pratiquée et ici aussi le nombre de lésions discordantes FDG+ était un facteur indépendant sur l'OS, significativement supérieur aux autres facteurs évalués. Ces données laissent à penser que l'hétérogénéité des TNE et la discordance de fixation des lésions objectivées sur les examens TEP-TDM est un puissant indicateur pronostique sur la survie des patients. Même si nous avons eu peu de confirmations histologiques, nous pouvons extrapoler que les lésions discordantes FDG+ sont sans doute de plus haut grade voire moins bien différenciées que celles concordantes sur les deux imageries. Elles pourraient représenter à elles seules le profil évolutif futur des patients et influencer leur suivi et leur prise en charge ultérieurs. Etrangement, ce point n'est pas clairement abordé dans les autres travaux sur les TNE.

Les TNE les plus représentées dans notre population étaient les **TNE pancréatiques et grêliques**. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes que ce soit sur les caractéristiques cliniques, histologiques, les paramètres semi-quantitatifs des TEP-TDM ou même dans le suivi des patients. Les effectifs de ces groupes étaient faibles et un manque de puissance statistique peut expliquer ces constatations. Néanmoins cela confirme une certaine homogénéité de la population générale étudiée.

Les TNE GEP dites « localisées », sans atteinte métastatique, sont peu explorées dans la littérature. Ce sous-groupe de notre population était très réduit avec seulement 14 patients et aucune analyse statistique fiable n'a pas être réalisée sur ce groupe. Souvent en pratique clinique, les conclusions décrites sur les TNE métastatiques sont transposées aux TNE localisées, notamment sur les décisions de prise en charge (indication chirurgicale notamment). Les profils évolutifs des deux groupes sont pourtant bien différents. Cela mériterait d'être étudié de manière plus spécifique dans le futur.

Notre étude a été réalisée de manière rétrospective, sur un effectif relativement limité de patients, mais qui reflète la rareté de la pathologie, même dans un centre de référence. Cependant la population étudiée est plus homogène que dans la plupart des études de la littérature (exclusion des TNE non digestives, peu de grades G3, exclusion des TNE peu différenciées). De plus, nos patients ont été explorés sur les mêmes équipements. Le suivi médian des patients était d'environ 2 ans mais cela s'explique en partie par le fait que le ^{68}Ga-DOTANOC n'est disponible dans notre établissement que depuis fin 2012.

Au cours des dernières années, de nombreuses avancées thérapeutiques ont ouvert la voie à de nouvelles prises en charge pour les patients, au premier rang desquelles la radiotherapie interne vectorisée par les anologues radiomarqués de la somatostatine encore appelée par les anglo-saxons **Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)**[45]. La TEP-TDM aux analogues de la somatostatine présenterait un intérêt dans la sélection des patients avant PRRT. En plus de permettre de cartographier l'atteinte globale de la TNE à l'échelle d'un patient, les paramètres semi-quantitatifs de la TEP seraient prédictifs de la réponse à la PRRT. Kratochwil et al.[85] en 2016, ont rétrospectivement analysé 30 patients atteints d'une TNE métastatique ayant bénéficiés d'une PRRT. En se basant sur les critères RECIST 1.1[31] pour

évaluer la réponse des patients, ils ont essayé de caractériser les patients répondeurs, des patients non répondeurs, à l'aide d'un examen TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTATOC initial. Une SUVMax supérieure à 16,4 semblait être le meilleur seuil pour sélectionner les patients répondeurs (sensibilité de 95% et spécificité de 60%). Cependant, les paramètres semi-quantitatifs en TEP dépendent de nombreux facteurs. L'utilisation d'un seuil de SUVMax reste peu reproductible à grande échelle du fait d'importantes fluctuations entre les patients mais également au sein d'un même patient au cours du temps. La valeur prédictive de l'examen TEP-TDM aux analogues de la somatostatine mérite d'être mieux étudiée dans cette indication. Pour la TEP-TDM au ^{18}FDG, Sansovini et al.[86], ont suivi 60 patients avec une TNE métastatique traités par ^{177}Lu-DOTATATE (PRRT). Une TEP-TDM au ^{18}FDG était considérée positive en cas de foyer avec une SUVMax supérieure à 2,5 (basée sur les travaux antérieurs de la même équipe)[87]. Les patients avec une TEP-TDM au ^{18}FDG positive avant traitement avaient une médiane de SSP de 21,2 mois contre 68,7 mois pour ceux avec examen négatif. La médiane de SG était de 63,8 mois en cas de TEP-TDM au ^{18}FDG positive et n'était pas atteinte dans le groupe avec une TEP-TDM au ^{18}FDG négative. Ce facteur était le seul indépendamment associé à la SSP et la SG en analyse univariée et multivariée. Plus récemment, Chan et al.[88], ont essayé d'intégrer les deux examens TEP-TDM (au ^{18}FDG et aux analogues de la somatostatine) afin de créer une classification à visée pronostique. Cette étude rétrospective a porté sur 62 patients avec une TNE métastatique (plusieurs histologies différentes). Le score créé, le « NETPET grade », consistait en une échelle de 6 niveaux permettant d'apprécier l'hétérogénéité de l'atteinte tumorale au sein d'un même patient (P0 : les deux examens étaient négatif ; P1 : seule la TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTATATE était positive ; P2 à P4 : les deux examens étaient positifs mais à des degrés différents ; P5 : seule la TEP-TDM au ^{18}FDG était positive). Dans l'analyse finale, le grade P0 n'était pas inclus, et les grades P2 à P4 étaient associés en un groupe unique. Le « NETPET grade » était le seul facteur significativement associé à la SG des patients (médiane de SG non atteinte pour les groupes P1 ni P2-P4 contre 11 mois pour le groupe P5).

Ce qui est mis en avant ici, sans être évoqué clairement, est l'impact majeur de la discordance des lésions entre les deux examens en termes de pronostic sur la survie des patients. Ceci permet d'établir un meilleur profil des patients avant une éventuelle prise en charge par PRRT ainsi que son évolution possible dans les suites.

V) CONCLUSION :

Notre étude souligne l'intérêt de l'examen TEP-TDM au ^{18}FDG dans l'exploration des TNE-GEP bien différenciées quel que soit le grade OMS, notamment lorsque le Ki67 est < 10% (61% de TEP-TDM au ^{18}FDG positives). Elle insiste également sur la valeur pronostique péjorative de la TEP-TDM au ^{18}FDG sur la survie sans récidive et sur la survie globale de l'ensemble de la population analysée et du sous-groupe de patients métastatiques. Elle confirme l'hétérogénéité phénotypique des TNE GEP avec coexistence de lésions discordantes FDG+ exclusives et de lésions DOTANOC+ chez 15% des patients (9/59). Elle démontre l'impact péjoratif significatif de l'existence des lésions FDG+ exclusives sur la survie globale de l'ensemble de la population et des patients métastatiques.

Cette notion de discordance lésionnelle entre les examens d'imagerie chez un même patient permet d'avancer dans la caractérisation de l'hétérogénéité tumorale des patients. Elle pourrait représenter le tournant évolutif de la maladie. En effet, il semble qu'il s'agisse du paramètre le plus puissant pour séparer les patients en matière de pronostique et cela de façon plus robuste que les paramètres cliniques, histologiques ou les autres éléments TEP-TDM (même la positivité de l'examen TEP-TDM au ^{18}FDG).

Souvent mal étiquetée, cette donnée cherche de plus en plus à être évaluée (directement ou indirectement), à l'aide d'échelle pronostique ou en s'appuyant sur des travaux effectués dans d'autres tumeurs (thyroïdiennes par exemple). Son impact dans les décisions thérapeutiques pourrait être essentiel dans un futur proche, notamment avec l'essor rapide de la PRRT.

De plus grandes cohortes, prospectives et mieux ciblées seront nécessaires pour confirmer ces résultats. Néanmoins, les algorithmes décisionnels de prise en charge des TNE GEP devraient à l'avenir s'appuyer plus fréquemment sur les deux modalités d'imagerie, dans l'intérêt des patients.

ANNEXES

World Health Organization Classification 2010 for Neuroendocrine Neoplasms

Well differentiated NENs	**Ki67index|**	**Mitotic index**
Neuroendocrine tumour (NET) G1	≤ 2 %	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20 %	2-20/10 HPF
Poorly differentiated NENs		
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3*	>20 %	>20/10 HPF
Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)		

*"NET G3" has been used for this category but is not advised since NETs are by definition well differentiated

Annexe 1 : Classification OMS 2010 des TNE digestives [4]

World Health Organization Classification 2017 for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms

Well differentiated NENs	**Ki67index*|**	**Mitotic index**
Neuroendocrine tumour (NET) G1	<3 %	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20 %	2-20/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G3	>20 %	>20/10 HPF
Poorly differentiated NENs		
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3	>20 %	>20/10 HPF
Small cell type		
Large cell type		
Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)		

* Ki67 index is based on at least 500 cells in areas of higher nuclear labeling ("hot spots"); mitoses in 50 high power fields (HPF, 0.2mm^2) in areas of higher density and expressed per 10 HPF (2.0 mm^2); the final grade based on which ever index (mitotic rate or Ki67) places the tumor in the highest grade category. For assessing Ki67, casual visual estimation ("eyeballing") is not recommended; manual counting of printed images is suggested

Annexe 2 : Classification OMS 2017 des TNE digestives [11]

TNM UICC 2017, 8ème Edition, d'après [UICC 2017]						
	Estomac	**Ampoule de Vater, Duodénum**	**Intestin grêle (jéjunum, iléon)**	**Pancréas**	**Appendice**	**Côlon-rectum**
TX	Tumeur non évaluable					
T0	Pas de tumeur identifiable					
T1	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)
T2	T envahit musculeuse ou T>1 cm	T envahit musculeuse ou T>1 cm (T duodénale) T infiltre la sous-muqueuse ou la musculeuse duodénale	T envahit musculeuse ou T>1 cm	T limitée au pancréas* , 2-4 cm	T >2-4 cm	T envahit musculeuse ou T>2 cm avec invasion de la muqueuse ou sous-muqueuse
T3	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
T4	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 cœliaque ou artère mésentérique supérieure)	T perfore le péritoine ou infiltre organes adjacents (sauf tube adjacent)	T envahit péritoine ou organes / structures adjacents

* limité au pancréas : pas d'invasion des organes adjacents ni de la paroi des gros vaisseaux ; l'extension du tissu adipeux péripancréatique n'est plus un critère de la classification TNM

N et M : sont constants, quel que soit le site de la tumeur primitive, sauf pour les TNE du grêle (jéjunum-iléon)

N - Ganglions lymphatiques régionaux
NX statut non évaluable
N0 absence de métastase ganglionnaire
N1 présence de métastases ganglionnaires

Attention classification N différente pour les TNE du grêle (jéjunum et iléon) :
NX statut non évaluable
N0 absence de métastase ganglionnaire
N1 présence de métastases ganglionnaires régionales < 12 ganglions
N2 Masse mésentérique > 2 cm et/ou >12 ganglions métastatiques, notamment des vaisseaux mésentériques supérieurs

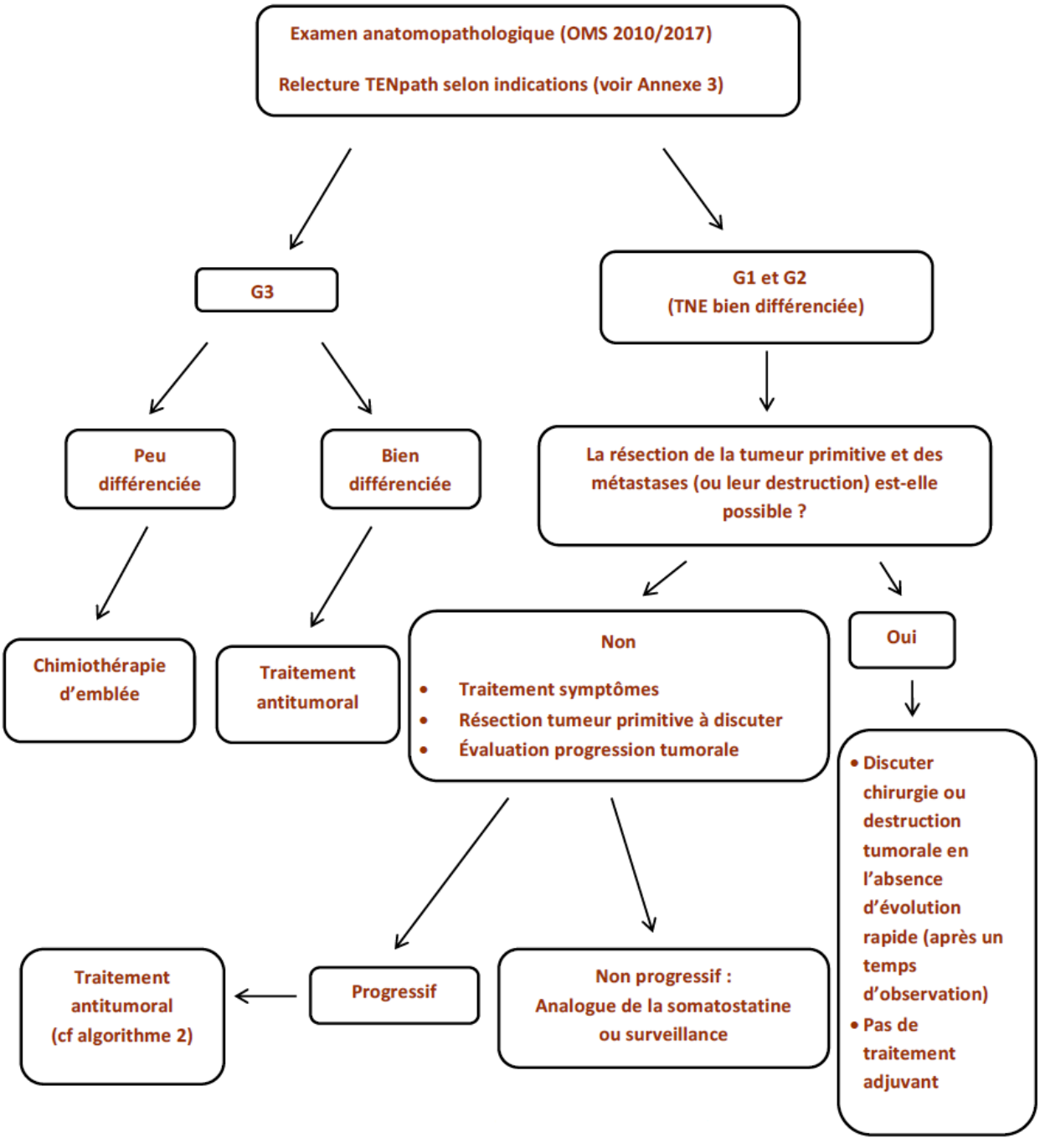
M – Métastases à distance
MX statut non évaluable
M0 absence de métastase à distance
M1 présence de métastases à distance
M1a : métastases hépatiques
M1b : métastase dans au moins un site extra-hépatique (poumon, ovaire, ganglion non régional, péritoine, os)
M1c : métastases hépatiques et osseuses

Annexe 3 : Classification TNM/UICC 2017 des TNE digestives[12]

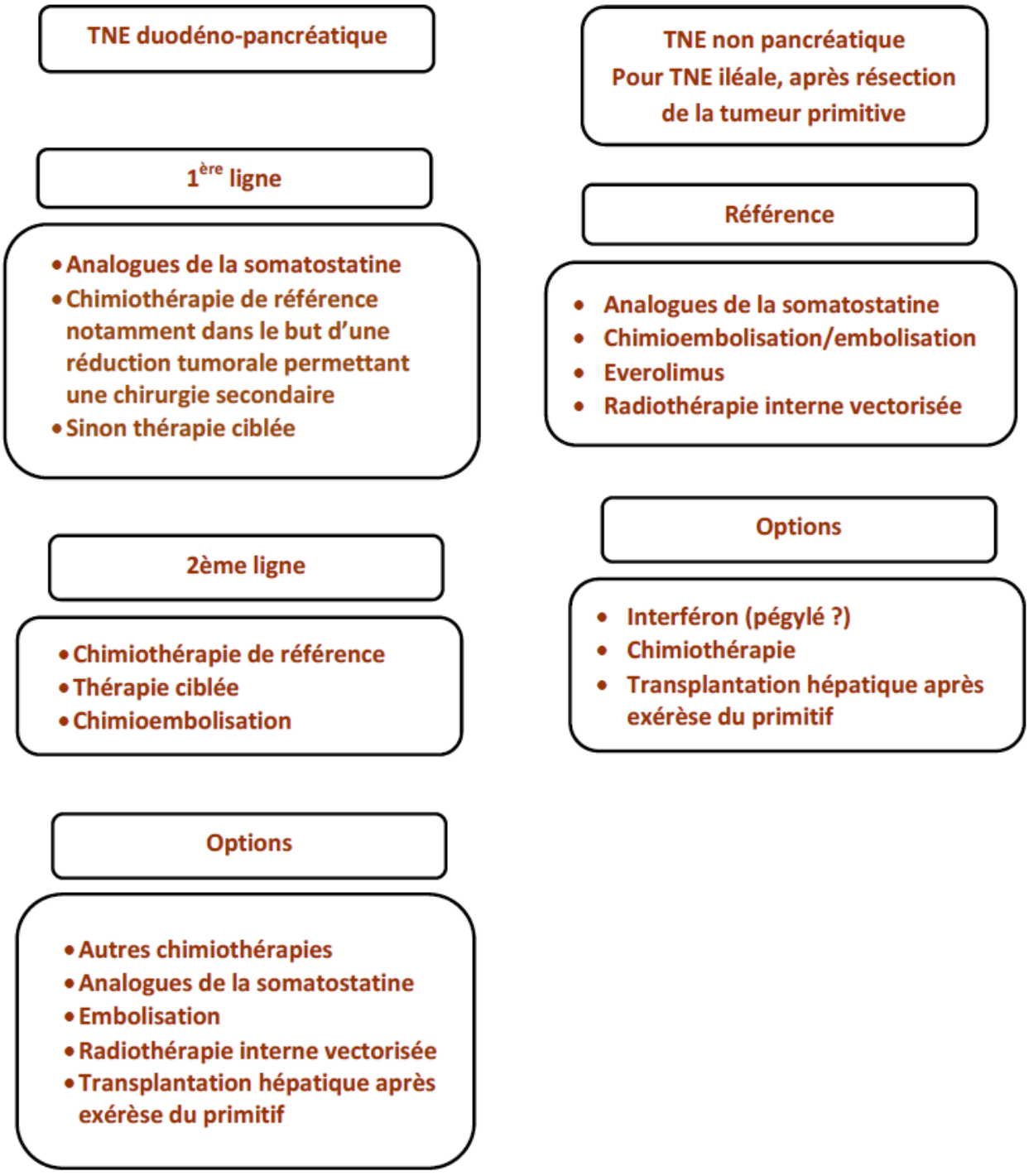
Taille tumeur	Facteurs pronostiques	Traitements recommandés
< 10 mm	○ Pas d'envahissement vasculaire ○ Pas d'envahissement de la musculeuse ○ Et grade G1	○ Exérèse endoscopique (EMR-C, ESMR-L, ESD)
	○ Envahissement vasculaire ○ Ou envahissement de la musculeuse ○ Ou grade G2	○ Résection radicale avec curage ganglionnaire ○ Résection par voie endoscopique ou transanale si G2 « faible »
10 - 19 mm	○ Pas d'extension ganglionnaire ○ Pas d'envahissement vasculaire ○ Pas d'envahissement de la musculeuse ○ Et grade G1	○ Résection transanale, TEM ○ Ou exérèse endoscopique (dissection sous-muqueuse préférentiellement)
	○ Extension ganglionnaire ○ Ou envahissement vasculaire ○ Ou envahissement de la musculeuse ○ Ou grade G2	○ Résection radicale avec curage ganglionnaire ○ Ou exérèse locale si comorbidités contre-indiquant un curage
≥ 20 mm	○ Absence de métastase à distance	○ Résection radicale avec curage ganglionnaire ○ Ou exérèse locale si comorbidités contre-indiquant un curage

EMR-C : mucosectomie endoscopique avec aspiration au moyen d'un capuchon ;
ESMR-L : résection sous-muqueuse endoscopique avec ligature élastique ;
ESD : dissection sous-muqueuse endoscopique ;
TEM : microchirurgie transanale endoscopique.

Annexe 4 : Recommandations de prise en charge de TNE rectales bien différenciées G1 et G2 [27]



Annexe 5 : Algorithme de prise en charge des TNE digestives métastatiques quel que soit le siège de la tumeur primitive[13]



Annexe 6 : Algorithme de prise en charge des TNE digestives métastatiques, bien différenciées (G1 et G2), progressives, non résécables[13]

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Solcia, E., Rindi, G. & Capella, C. in Histochemistry in Pathology 2nd edn (eds Felipe, M. I. & Lake, B. D.) 397–409 (Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1990). In.

2. Baudin E. Prise en charge des tumeurs endocrines. 2003;8.

3. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA Oncol. 1 oct 2017;3(10):1335.

4. Rindi G, Klimstra DS, Arnold R, Klöppel G, Bosman FT, Komminoth P, et al.Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestivesystem. In: WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon:IARC Press; 2010. p. 13–4.

5. https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/tumeurs-neuro-endocrines-2017.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/tumeurs-neuro-endocrines-2017.pdf

6. de Mestier L, Deguelte-Lardière S, Brixi H, Kianmanesh R, Cadiot G. Tumeurs neuroendocrines digestives. Rev Médecine Interne. août 2016;37(8):551‑60.

7. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. Neuroendocrinology. 2012;95(2):98‑119.

8. Rindi G, Wiedenmann B. Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights. Nat Rev Endocrinol. janv 2012;8(1):54‑64.

9. Scoazec J-Y, Couvelard A. Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancréas : ce que le pathologiste doit savoir et doit faire en 2014. Ann Pathol. févr 2014;34(1):40‑50.

10. Cuylen S, Blaukopf C, Politi AZ, Müller-Reichert T, Neumann B, Poser I, et al. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes. Nature. juill 2016;535(7611):308‑12.

11. Klöppel G, Couvelard A, Hruban RH, Klimstra DS, Komminoth P, Osamura RY, Perren A, Rindi G. WHO classification of neoplasms of the neuroendocrine pancreas. pp: 211-214. In: WHO classification of tumours of endocrine organs. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, eds. WHO/IARC Classification of tumours, 4th Edition, Lyon: IARC Press. 2017; pp 210–239.

12. TNM classification of malignant tumours, 8th Edition JD Brierley, MK Gospodarowicz, C Wittekind, eds. Wiley-Blackwell, Chichester 2017:272 p.

13. Cadiot G, Baudin E, Coriat R, Couvelard A, de Mestier L, Dromain C, Gaujoux S, Gincul R, Lepage C, Lombard-Bohas C, Poncet G, Roquin G, Ruszniewski P, Smith D, Walter T. «Tumeurs neuro-endocrines». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 12-10-2017.

14. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The Clinical Relevance of Chromogranin A as a Biomarker for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. Endocrinol Metab Clin North Am. mars 2011;40(1):111‑34.

15. Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. Best Pract Res Clin Gastroenterol. déc 2012;26(6):755‑73.

16. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. Neuroendocrinology. 2012;95(2):157‑76.

17. Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, Mitry E, Reznick Y, et al. Malignant insulinoma: Recommendations for characterisation and treatment. Ann Endocrinol. déc 2013;74(5‑6):523‑33.

18. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet M-C, Caroli-Bosc F-X, Ruszniewski P, Niccoli P, et al. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. Eur J Endocrinol. mai 2013;168(5):665‑74.

19. Pavel ME, Baum U, Hahn EG, Schuppan D, Lohmann T. Efficacy and Tolerability of Pegylated IFN-α in Patients with Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Carcinomas. J Interferon Cytokine Res. janv 2006;26(1):8‑13.

20. Chen J, Wang C, Han J, Luan Y, Cui Y, Shen R, et al. Therapeutic effect of sunitinib malate and its influence on blood glucose concentrations in a patient with metastatic insulinoma. Expert Rev Anticancer Ther. juin 2013;13(6):737‑43.

21. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors. Neuroendocrinology. 2012;95(2):120‑34.

22. Landry CS, Lin HY, Phan A, Charnsangavej C, Abdalla EK, Aloia T, et al. Resection of At-Risk Mesenteric Lymph Nodes Is Associated with Improved Survival in Patients with Small Bowel Neuroendocrine Tumors. World J Surg. juill 2013;37(7):1695‑700.

23. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. Lancet Oncol. janv 2014;15(1):e8‑21.

24. Lardière-Deguelte S, de Mestier L, Appéré F, Vullierme M-P, Zappa M, Hoeffel C, et al. Toward a Preoperative Classification of Lymph Node Metastases in Patients with Small Intestinal Neuroendocrine Tumors in the Era of Intestinal-Sparing Surgery. Neuroendocrinology. 2016;103(5):552‑9.

25. Pasquer A, Walter T, Rousset P, Hervieu V, Forestier J, Lombard-Bohas C, et al. Lymphadenectomy during Small Bowel Neuroendocrine Tumor Surgery: The Concept of Skip Metastases. Ann Surg Oncol. déc 2016;23(S5):804‑8.

26. Pasquer A, Walter T, Hervieu V, Forestier J, Scoazec J-Y, Lombard-Bohas C, et al. Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Specific Requirements and Their Impact on Staging and Prognosis. Ann Surg Oncol. déc 2015;22(S3):742‑9.

27. de Mestier L, Brixi H, Gincul R, Ponchon T, Cadiot G. Updating the management of patients with rectal neuroendocrine tumors. Endoscopy. 25 oct 2013;45(12):1039‑46.

28. Rosenberg JM, Welch JP. Carcinoid tumors of the colon. A study of 72 patients. Am J Surg. juin 1985;149(6):775‑9.

29. Pape U-F, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Neuroendocrine Neoplasms from the Jejuno-Ileum and the Appendix Including Goblet Cell Carcinomas. Neuroendocrinology. 2012;95(2):135‑56.

30. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms. Neuroendocrinology. 2012;95(2):74‑87.

31. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. janv 2009;45(2):228‑47.

32. Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A, Ruszniewski P. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Review and Position Statement. The Oncologist. oct 2016;21(10):1191‑9.

33. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocr Relat Cancer. août 2015;22(4):657‑64.

34. 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. oct 2009;27(28):4656‑63.

35. 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.

36. Walter T, Brixi-Benmansour H, Lombard-Bohas C, Cadiot G. New treatment strategies in advanced neuroendocrine tumours. Dig Liver Dis. févr 2012;44(2):95‑105.

37. Koumarianou A, Kaltsas G, Kulke MH, Oberg K, Strosberg JR, Spada F, et al. Temozolomide in Advanced Neuroendocrine Neoplasms: Pharmacological and Clinical Aspects. Neuroendocrinology. 2015;101(4):274‑88.

38. Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, Vullierme M-P, Ruszniewski P, Vilgrain V. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Target Oncol. juin 2012;7(2):107‑16.

39. Jia Z, Wang W. Yttrium-90 radioembolization for unresectable metastatic neuroendocrine liver tumor: A systematic review. Eur J Radiol. mars 2018;100:23‑9.

40. 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.

41. Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz J-E, Ruszniewski P, Dominguez-Tinajero S, et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) – A phase II non-randomised trial. Eur J Cancer. déc 2014;50(18):3107‑15.

42. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 10 févr 2011;364(6):514‑23.

43. 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. The Lancet. mars 2016;387(10022):968‑77.

44. Capdevila J, Sevilla I, Alonso V, Antón Aparicio L, Jiménez Fonseca P, Grande E, et al. Evaluation of the efficacy and safety of lanreotide in combination with targeted therapies in patients with neuroendocrine tumours in clinical practice: a retrospective cross-sectional analysis. BMC Cancer [Internet]. déc 2015 [cité 25 sept 2018];15(1). Disponible sur: http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1512-6

45. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ^{177}Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 12 janv 2017;376(2):125‑35.

46. Dromain C, Déandréis D, Scoazec J-Y, Goere D, Ducreux M, Baudin E, et al. Imagerie des tumeurs pancréatiques endocrines. J Radiol Diagn Interv. déc 2016;97(5):518‑36.

47. Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penfornis A, Cardot-Bauters C, Baudin E, et al. Prospective Endoscopic Ultrasonographic Evaluation of the Frequency of Nonfunctioning Pancreaticoduodenal Endocrine Tumors in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. Am J Gastroenterol. févr 2006;101(2):266‑73.

48. Kitano M, Kudo M, Yamao K, Takagi T, Sakamoto H, Komaki T, et al. Characterization of Small Solid Tumors in the Pancreas: The Value of Contrast-Enhanced Harmonic Endoscopic Ultrasonography. Am J Gastroenterol. févr 2012;107(2):303‑10.

49. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. Eur J Nucl Med. août 1993;20(8):716‑31.

50. Gibril F, Jensen RT. Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumours. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. févr 2004;36 Suppl 1:S106-120.

51. Lu S-J, Gnanasegaran G, Buscombe J, Navalkissoor S. Single photon emission computed tomography/computed tomography in the evaluation of neuroendocrine tumours: a review of the literature. Nucl Med Commun. févr 2013;34(2):98‑107.

52. Warburg O. On the Origin of Cancer Cells. Science. 24 févr 1956;123(3191):309‑14.

53. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Survival of Patients with Neuroendocrine Tumors. Clin Cancer Res. 1 févr 2010;16(3):978‑85.

54. Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, Aupérin A, Lumbroso J, Dromain C, et al. Performance of ^{18} Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography and Somatostatin Receptor Scintigraphy for High Ki67 (≥10%) Well-Differentiated Endocrine Carcinoma Staging. J Clin Endocrinol Metab. mars 2011;96(3):665‑71.

55. Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul J-L, et al. High Prognostic Value of 18F-FDG PET for Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Long-Term Evaluation. J Nucl Med. 1 nov 2014;55(11):1786‑90.

56. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Campana D, Montini G, Rubello D, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18F-DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. août 2008;35(8):1431‑8.

57. Montravers F, Kerrou K, Nataf V, Huchet V, Lotz J-P, Ruszniewski P, et al. Impact of Fluorodihydroxyphenylalanine-(18F) Positron Emission Tomography on Management of Adult Patients with Documented or Occult Digestive Endocrine Tumors. J Clin Endocrinol Metab. avr 2009;94(4):1295‑301.

58. Antunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 8 juin 2007;34(7):982‑93.

59. Krausz Y, Rubinstein R, Appelbaum L, Mishani E, Orevi M, Fraenkel M, et al. Ga-68 DOTA-NOC Uptake in the Pancreas: Pathological and Physiological Patterns. Clin Nucl Med. janv 2012;37(1):57‑62.

60. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, Reubi JC, et al. Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT Within Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med. 1 mars 2013;54(3):364‑72.

61. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Decristoforo C, Araman A, Ozsoy Y, et al. Comparison of ^{68}Ga-DOTATATE and ^{68}Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. août 2012;39(8):1271‑7.

62. Naswa N, Sharma P, Kumar A, Nazar AH, Kumar R, Chumber S, et al. Gallium-68-DOTA-NOC PET/CT of Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Prospective Single-Center Study. Am J Roentgenol. nov 2011;197(5):1221‑8.

63. Singh S, Poon R, Wong R, Metser U. 68Ga PET Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Nucl Med. 21 sept 2018;

64. Ambrosini V, Nanni C, Zompatori M, Campana D, Tomassetti P, Castellucci P, et al. 68Ga-DOTA-NOC PET/CT in comparison with CT for the detection of bone metastasis in patients with neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. avr 2010;37(4):722‑7.

65. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using 68Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. janv 2010;37(1):67‑77.

66. Pruthi A, Pankaj P, Verma R, Jain A, Belho ES, Mahajan H. Ga-68 DOTANOC PET/CT imaging in detection of primary site in patients with metastatic neuroendocrine tumours of unknown origin and its impact on clinical decision making: experience from a tertiary care centre in India. J Gastrointest Oncol. juin 2016;7(3):449‑61.

67. Barrio M, Czernin J, Fanti S, Ambrosini V, Binse I, Du L, et al. The Impact of Somatostatin Receptor–Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nucl Med. mai 2017;58(5):756‑61.

68. Asnacios A, Courbon F, Rochaix P, Bauvin E, Cances-Lauwers V, Susini C, et al. Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 févr 2008;26(6):963‑70.

69. Sharma P, Naswa N, Kc SS, Alvarado LA, Dwivedi AK, Yadav Y, et al. Comparison of the prognostic values of 68Ga-DOTANOC PET/CT and 18F-FDG PET/CT in patients with well-differentiated neuroendocrine tumor. Eur J Nucl Med Mol Imaging. déc 2014;41(12):2194‑202.

70. Ambrosini V, Campana D, Polverari G, Peterle C, Diodato S, Ricci C, et al. Prognostic Value of 68Ga-DOTANOC PET/CT SUVmax in Patients with Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. J Nucl Med. 1 déc 2015;56(12):1843‑8.

71. Rauscher I, Düwel C, Haller B, Rischpler C, Heck MM, Gschwend JE, et al. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for 68 Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen–ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. Eur Urol. mai 2018;73(5):656‑61.

72. Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, Lavie E, Orevi M, Tshori S, et al. 68Ga-DOTA-NOC PET/CT Imaging of Neuroendocrine Tumors: Comparison with 111In-DTPA-Octreotide (OctreoScan®). Mol Imaging Biol. juin 2011;13(3):583‑93.

73. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard A-S, Bouriel C, et al. Predictive Value of 18F-FDG PET and Somatostatin Receptor Scintigraphy in Patients with Metastatic Endocrine Tumors. J Nucl Med. 1 juin 2009;50(6):858‑64.

74. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and18F-FDG. Cancer. 1 juin 2008;112(11):2447‑55.

75. Manohar PM, Beesley LJ, Bellile EL, Worden FP, Avram AM. Prognostic Value of FDG-PET/CT Metabolic Parameters in Metastatic Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Clin Nucl Med. sept 2018;43(9):641‑7.

76. Verbeek HHG, Plukker JTM, Koopmans KP, de Groot JWB, Hofstra RMW, Muller Kobold AC, et al. Clinical Relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma. J Nucl Med. 1 déc 2012;53(12):1863‑71.

77. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. sept 1996;37(9):1468‑72.

78. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Dräger PM, Usadel KH, Hör G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med. janv 1998;25(1):79‑83.

79. Pasquali C, Rubello D, Sperti C, Gasparoni P, Liessi G, Chierichetti F, et al. Neuroendocrine tumor imaging: can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior? World J Surg. juin 1998;22(6):588‑92.

80. Belhocine T, Foidart J, Rigo P, Najjar F, Thiry A, Quatresooz P, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67. Nucl Med Commun. août 2002;23(8):727‑34.

81. Partelli S, Rinzivillo M, Maurizi A, Panzuto F, Salgarello M, Polenta V, et al. The Role of Combined ^{68}Ga-DOTANOC and ^{18}FDG PET/CT in the Management of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology. 3 oct 2014;100(4):293‑9.

82. Naswa N, Sharma P, Gupta SK, Karunanithi S, Reddy RM, Patnecha M, et al. Dual Tracer Functional Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors Using 68Ga-DOTA-NOC PET-CT and 18F-FDG PET-CT: Competitive or Complimentary? Clin Nucl Med. janv 2014;39(1):e27‑34.

83. E. Solcia, G. Kloppel, L.H. Sobin (In collaboration with 9 pathologist from 9 countries) Histological typing of endocrine tumors WHO international histological classification of tumors (2nd ed.), Springer, Berlin (2000).

84. Ezziddin S, Adler L, Sabet A, Poppel TD, Grabellus F, Yuce A, et al. Prognostic Stratification of Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms by 18F-FDG PET: Feasibility of a Metabolic Grading System. J Nucl Med. 1 août 2014;55(8):1260‑6.

85. Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, Holland-Letz T, Dimitrakopoulou-Strauss A, Afshar-Oromieh A, et al. SUV of [68Ga]DOTATOC-PET/CT Predicts Response Probability of PRRT in Neuroendocrine Tumors. Mol Imaging Biol MIB Off Publ Acad Mol Imaging. juin 2015;17(3):313‑8.

86. Sansovini M, Severi S, Ianniello A, Nicolini S, Fantini L, Mezzenga E, et al. Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with 177Lu-D OTATATE. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mars 2017;44(3):490‑9.

87. Severi S, Nanni O, Bodei L, Sansovini M, Ianniello A, Nicoletti S, et al. Role of 18FDG PET/CT in patients treated with 177Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. juin 2013;40(6):881‑8.

88. Chan DL, Pavlakis N, Schembri GP, Bernard EJ, Hsiao E, Hayes A, et al. Dual Somatostatin Receptor/FDG PET/CT Imaging in Metastatic Neuroendocrine Tumours: Proposal for a Novel Grading Scheme with Prognostic Significance. Theranostics. 2017;7(5):1149‑58.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Professeur Françoise KREABER-BODERE

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Docteur Catherine ANSQUER

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : BARBAUD **PRENOM** : Matthieu

Titre de Thèse :

EVALUATION PHENOTYPIQUE DES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES GASTRO-ENTERO-PANCREATIQUES BIEN DIFFERENCIEES PAR TEP-TDM AU ^{18}F-FDG ET TEP-TDM AU ^{68}Ga-DOTANOC - IMPACT SUR LE PRONOSTIC DES PATIENTS

RESUME

Objectifs : Evaluer l'hétérogénéité phénotypique des tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE GEP) bien différenciées au moyen du couple d'imagerie TEP-TDM au ^{18}FDG et au ^{68}Ga-DOTANOC ainsi que l'impact pronostique de ces imageries. **Matériels et méthodes** : 59 patients consécutifs, avec un diagnostic confirmé de TNE-GEP, ayant bénéficié d'examens TEP-TDM au ^{18}FDG et au ^{68}Ga-DOTANOC réalisés dans un intervalle inférieur à 2 mois, ont été inclus. **Résultats** : La TEP-TDM au ^{18}FDG est positive chez 36 patients (61%), dont 16 (44%) présentant une TNE de bas grade (Ki67 < 10%). La TEP-TDM au ^{18}FDG montre des lésions non détectées par la TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC chez 10 patients (17%), dont 2 de grade 1 et 3 de grade 2, avec coexistence de lésions FDG exclusives et de lésions DOTANOC positives chez 9 patients (15%), reflétant le caractère hétérogène de ces tumeurs. En termes de pronostic, l'impact péjoratif indépendant des lésions FDG exclusives est démontré sur la survie sans progression (p=0.0015) et sur la survie globale (p=0.0018) de l'ensemble des patients ainsi que sur la survie globale des patients métastatiques (p=0.0028). **Conclusion** : Nous confirmons l'intérêt de la TEP-TDM au ^{18}FDG en complément de la TEP-TDM au ^{68}Ga-DOTANOC pour la caractérisation phénotypique des TNE GEP bien différenciées quel que soit le grade OMS ainsi que pour l'évaluation pronostique des patients.

MOTS-CLES :

Tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques ; TEP-TDM ; ^{18}FDG ; ^{68}Ga-DOTANOC ; Somatostatine; Pronostic; Hétérogénéité phénotypique ;