

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 196

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE NUCLEAIRE)

par

Cédric MATHIEU

Né le 02/12/1986 à Saint Germain en Laye

Présentée et soutenue publiquement le 08/10/2014

**ETUDE PROSPECTIVE DE LA TEP/TDM AU ⁶⁸GA-DOTANOC COMPARATIVEMENT AU BILAN
D'IMAGERIE CONVENTIONNELLE DANS LES TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES
DIFFERENCIEES : ANALYSE DES 45 PREMIERS PATIENTS**

Président : Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Catherine ANSQUER

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	9
PARTIE I : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES	10
I. Les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques	10
A. Origine embryologique	10
B. Epidémiologie.....	11
C. Caractéristiques et classification des tumeurs neuroendocrines	13
D. Mode de révélation.....	16
E. Bilan d'extension.....	17
F. Bilan biologique.....	18
II. Prise en charge des TNE-GEP	19
A. Traitement des symptômes du syndrome sécrétant	19
B. Traitement antitumoral des TNE non métastatiques.....	20
C. Traitement antitumoral des TNE métastatiques bien différenciées (G1 ou G2)	24
III. Bilan d'imagerie conventionnel	27
A. L'imagerie morphologique.....	27
B. L'imagerie fonctionnelle	29
PARTIE II : LA TEP-TDM AU ⁶⁸GA-DOTANOC.....	33
I. Le vecteur : le DOTANOC	33

II.	L'isotope radioactif : le Gallium 68	34
III.	Production du ⁶⁸ Ga-DOTANOC	35
IV.	Biodistribution du ⁶⁸ Ga-DOTANOC	36
V.	Technique de la TEP/TDM au ⁶⁸ Ga-DOTANOC dans le cadre du protocole	38
VI.	Dosimétrie du ⁶⁸ Ga-DOTANOC.....	39
VII.	Evaluation de la TEP/TDM au ⁶⁸ Ga-DOTANOC.....	40
PARTIE III : ETUDE CLINIQUE		42
I.	Cadre et schéma de l'étude	42
II.	Méthodologie.....	43
A.	Critères d'inclusion et d'exclusion	43
B.	Critères de jugement	44
1.	Objectif principal	44
2.	Objectifs secondaires.....	45
C.	Analyse statistique	45
III.	Résultats.....	46
A.	Population	46
B.	Description des lésions	49
C.	Sensibilité par patient	50
D.	Analyse par lésion et par organe	50
E.	Comparaison des examens diagnostiques chez les patients ayant bénéficié d'une IRM.....	54
F.	Recherche de tumeur primitive inconnue.....	56
G.	Description des faux négatifs.....	58
H.	Description des faux positifs	58

I. Etude des SUV max des lésions de TNE-GEP.....	59
J. Impact de la TEP/TDM au ⁶⁸ Ga-DOTANOC sur la prise en charge thérapeutique des patients	63
K. Tolérance du ⁶⁸ Ga-DOTANOC	65
IV. Discussion.....	66
CONCLUSION.....	72
ANNEXES.....	73
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	78

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Françoise Kraeber-Bodéré,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Vous m'avez accueilli dans votre service pour m'enseigner la médecine nucléaire avec passion, et je vous en remercie. Vous m'avez soutenu tout au long de mon internat, j'ai été honoré de votre confiance et de votre bienveillance.

Qu'il me soit permis de vous témoigner aujourd'hui toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Benoit Dupas,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, qu'il me soit permis de vous témoigner mon profond respect.

A Madame le Professeur Tamara Matysiak,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, qu'il me soit permis de vous témoigner mon profond respect.

A Madame le Professeur Françoise Montravers,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail dans ce domaine qui vous tient particulièrement à cœur, qu'il me soit permis de vous témoigner mon profond respect.

A Madame le Docteur Catherine Ansquer,

Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail. Ton implication et ton sens du détail sont un exemple pour nous tous. Qu'il me soit permis de te témoigner aujourd'hui toute ma reconnaissance.

Aux médecins qui m'ont fait partager leurs compétences en Médecine Nucléaire,

Docteur Caroline Bodet-Milin, Docteur Thomas Eugène, Docteur Frédéric Valette,
Docteur Amandine Pallardy, Docteur Nicolas Piriou,

Merci pour votre temps donné à transmettre votre savoir, votre implication et votre disponibilité,

Docteur Caroline Rousseau, Docteur Marie Lacombe, Docteur Daniela Rusu,

Merci pour votre implication lors de mon apprentissage, votre gentillesse et votre soutien.

Aux médecins nucléaires de l'hôpital Bichat,

Madame le Professeur Dominique Le Guludec, Docteur François Rouzet,

Merci pour votre accueil dans votre service, j'ai eu beaucoup de chance de pouvoir profiter de votre enseignement. Je vous en serai à jamais reconnaissant.

Aux radiopharmaciens, et notamment à Monsieur le Professeur Alain Favier-Chauvet.

Au personnel des services de Médecine Nucléaire du CHU de Nantes de l'hôtel Dieu et de l'hôpital nord et de l'ICO René Gauchucheau,

Merci à tous, manipulateurs, secrétaires, et infirmières pour ces 4 années.

A Marine Biger, pour son aide précieuse dans ce travail.

Au service de radiologie du CHU de Nantes,

A tous les médecins radiologues, merci pour votre accueil et le partage de vos connaissances.

A tous mes anciens co-internes de médecine nucléaire, de radiologie, de cardiologie et de rhumatologie,

Avec qui j'ai eu la chance de partager un semestre, en notamment à Dorothée avec qui j'ai partagé ces mois d'hiver à Saclay.

A mes amis, d'ici et d'ailleurs,

A ma famille, mes parents, ma sœur, mon frère et sa femme,

Pour votre soutien inconditionnel tout au long de ces longues études.

A Françoise et Jean Luc, pour leur soutien dans la dernière ligne droite.

A Anne Laure,

Toujours présente à mes côtés, pour le meilleur et pour le pire, et le meilleur ne va pas tarder à arriver, encore un peu de patience...

LISTE DES ABREVIATIONS

¹¹¹In : Indium 111
¹⁸F-DG : 18F-Fluorodésoxyglucose
⁶⁸Ga : Gallium 68
⁶⁸Ge : Germanium 68
^{99m}Tc : Technétium 99 métastable
ADC : Apparent diffusion coefficient
AMM : Autorisation de mise sur le marché
CE : Capture électronique
CHU : Centre hospitalo-universitaire
CT : Computed tomography
DOTANOC : [1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N,N,N-tetraacetic acid]-1- NaI3 –octreotide
FN : Faux négatif
FP : Faux positif
GEP : Gastro-entéro-pancréatique
HTA : Hypertension artérielle
IP-OP : In phase out of phase
IPP : Inhibiteur de la pompe à proton
IRM : Imagerie par résonance magnétique
KeV : Kilo électron volt
MBQ : Méga-Becquerel
MIP : Maximum intensity projection
NEM : Néoplasie endocrinienne multiple
Se : Sensibilité
Sp : Spécificité
SPECT : Single photon emission computed tomography
SUV : Standardized uptake value
SZE : Syndrome de Zollinger Ellison
TDM : Tomodensitométrie
TEMP : Tomographie d'émission monophotonique
TEP : Tomographie par émission de positon
TNE : Tumeur neuroendocrine
TNM : Tumor, node, metastasis
VIP : Vasoactive intestinal peptide
VN : Vrai négatif
VP : Vrai positif

INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) représentent moins de 2% des tumeurs gastro-intestinales. La vraie incidence de ces maladies est probablement sous-estimée, du fait de la grande variété de la symptomatologie clinique et du caractère potentiellement indolent de ces tumeurs. L'incidence dans les séries autopsiques est significativement plus élevée, mesurée à 8,4/100 000 habitants (1,2). Les TNE peuvent apparaître à tout âge, avec une incidence plus importante au cours des 5^e et 6^e décades. Ces tumeurs ont pour caractéristiques la surexpression de récepteurs à la somatostatine et la sécrétion d'hormones ou peptides (3). Cette caractéristique a permis le développement de l'imagerie métabolique en particulier des récepteurs à la somatostatine, la scintigraphie à l'Octréoscan®, et plus récemment de la tomographie par émission de positon (TEP).

La localisation des lésions, que ce soit pour le bilan d'extension initial ou la prise en charge d'une récurrence, est essentielle afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients. Les TNE-GEP sont souvent de petites tailles, parfois multiples et difficiles à localiser. La TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC, peptide analogue de la somatostatine, a montré des performances intéressantes pour la détection des lésions de TNE-GEP, avec un impact potentiel sur la prise en charge des patients (4,5) et semble également intéressante pour la recherche de primitif d'origine inconnu (6).

L'objectif de l'analyse est d'évaluer prospectivement la sensibilité de la TEP/TDM au ⁶⁸Ga-DOTANOC pour la détection des TNE-GEP dans le bilan initial, la récurrence ou la recherche d'un primitif d'origine inconnu, en comparaison avec le bilan d'imagerie conventionnelle habituellement réalisé. L'impact de ce nouvel examen sur la prise en charge des patients est également étudié.

PARTIE I : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

I. Les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE GEP)

A. Origine embryologique

On distingue différents types de tumeurs selon leur origine embryologique : les tumeurs d'origine neuro-ectodermique comme le carcinome médullaire de la thyroïde, les paragangliomes, le phéochromocytome et celles dérivant de l'endoderme dont les sièges les plus fréquents sont pulmonaire et digestif.

Les TNE dérivés de l'endoderme peuvent avoir trois origines différentes : l'intestin antérieur, l'intestin moyen ou l'intestin postérieur (7), témoignant de caractéristiques et de comportements différents. Les principales caractéristiques sont décrites dans le tableau suivant :

	Intestin antérieur	Intestin moyen	Intestin postérieur
Localisations	Larynx, bronche, thymus, pancréas et estomac	Iléon, appendice et côlon droit	Côlon gauche et rectum
Sécrétion hormonale	Fréquente	Fréquente	Rare
Prédisposition héréditaire	1-30%	Exceptionnelle	Exceptionnelle
Tumeurs peu différenciées	Fréquentes	Exceptionnelles	Rares
Métastatique d'emblée	Fréquent	Fréquent	Rare

Tableau I : Caractéristiques cliniques, biologiques et histoire naturelle des TNE-GEP en fonction de leur origine embryologique (8)

B. Epidémiologie

Les tumeurs neuroendocrines sont rares, on estime que l'incidence annuelle de cette maladie est de 2 à 5 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes (9). En France, le nombre de nouveaux cas par an est estimé à environ 1200. L'âge de survenue se situe le plus souvent lors de la cinquième ou de la sixième décennie.

Parmi les nouveaux cas découverts, on estime que 70% sont des tumeurs digestives, 20-25% des tumeurs bronchiques ou thymiques et 5-10% des paragangliomes ou des cancers médullaires de la thyroïde. La description des différentes localisations est précisée sur la figure suivante :

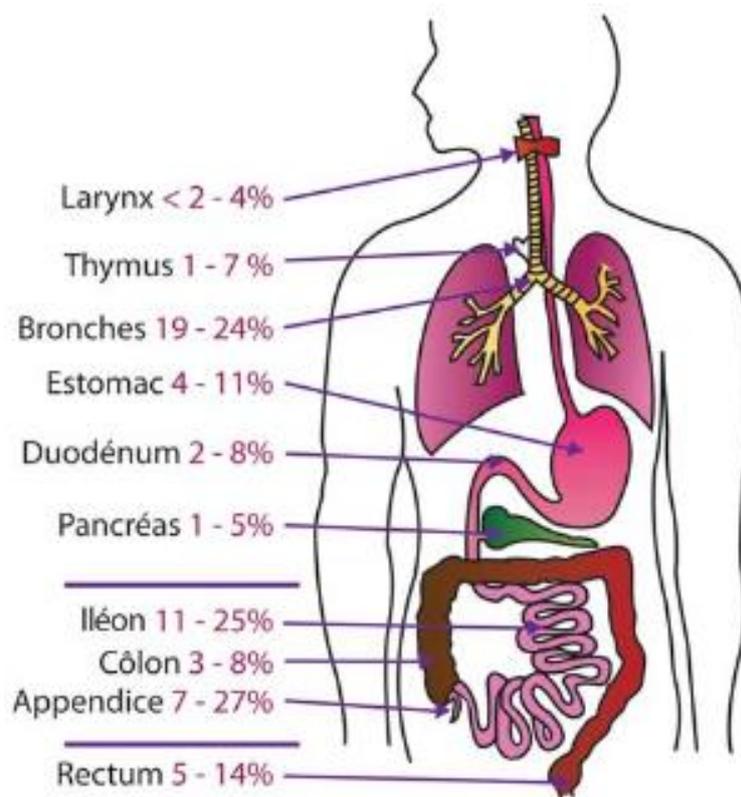


Figure 1 : Répartition des tumeurs neuroendocrines selon leur localisation (9)

Ces tumeurs peuvent être d'origine génétique. Elles se caractérisent par leur association possible à des syndromes de prédisposition héréditaire : néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), maladie de Von Hippel Lindau, sclérose tubéreuse de Bourneville et neurofibromatose de type 1.

Aux Etats-Unis, Yao et al. ont montré une forte augmentation de l'incidence des tumeurs neuroendocrines au cours des dernières années, passant de 1,09 pour 100 000 en 1973 à 5,25 pour 100 000 en 2004.

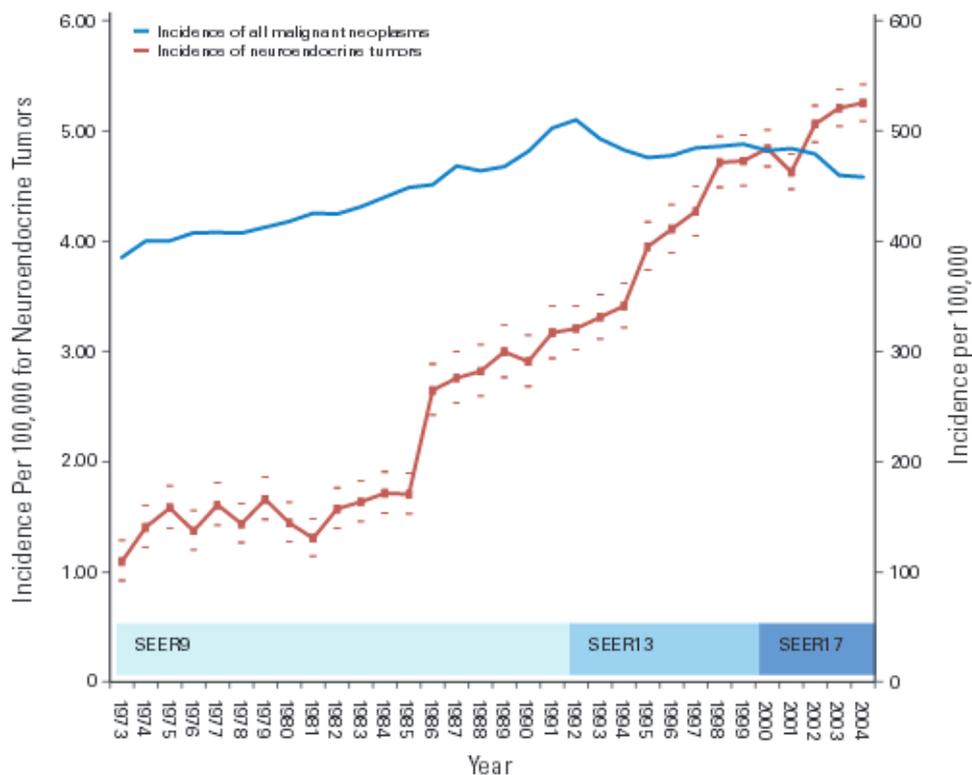


Figure 2 : Evolution de l'incidence des tumeurs neuroendocrines aux États-Unis entre 1973 et 2004 (10)

C. Caractéristiques et classification des tumeurs neuroendocrines

Le terme de tumeurs neuroendocrines remplace désormais les autres dénominations et doit être préféré aux appellations carcinoïdes ou endocrines. Le terme de carcinoïde est réservé aux tumeurs neuroendocrines digestives bien différenciées, associées à un syndrome carcinoïde clinique, lié à l'hypersécrétion de sérotonine.

Tumeurs fonctionnelles ou non fonctionnelles

On distingue les tumeurs fonctionnelles, responsables de symptômes liés à une hypersécrétion de peptides ou d'amines, des tumeurs non fonctionnelles. Les premières nécessitent un traitement symptomatique spécifique.

Sécrétion hormonale	Syndrome sécrétoire	Siège les plus fréquents
Sérotonine	Syndrome carcinoïde	Iléon, bronche
Insuline	Insulinome	Pancréas
Glucagon	Glucagonome	Pancréas
Gastrine	Gastrinome	Duodénum, pancréas
VIP	Vipome	Pancréas, phéochromocytome
Somatostatine	Somatostatinome	Pancréas, duodénum, bronche
Cortisol	Syndrome de Cushing	Bronche, thymus, pancréas

Tableau II : Siège des principaux syndromes sécrétoires (11)

Les caractéristiques principales des différents syndromes sécrétants sont :

- Syndrome carcinoïde : hypersécrétion de sérotonine se traduisant par des bouffées vaso-motrices, des douleurs abdominales et des diarrhées ;
- Insulinome : sécrétion excessive et inadaptée d'insuline entraînant des accidents hypoglycémiques. Elle constitue la cause la plus fréquente des hypoglycémies organiques ;
- Glucagonome : hypersécrétion de glucagon responsable d'une dermatose érythémato-bulleuse polymorphe (de l'aîne, du visage, du périnée et des extrémités), de stomatite, d'une altération de l'état général et possiblement d'un diabète ;
- Gastrinome : hypersécrétion d'acide gastrique induite par une hypergastrinémie associant des ulcères duodénaux souvent compliqués, une œsophagite, des diarrhées et un amaigrissement ;
- Vipome : responsable du syndrome de Verner-Morrison avec hypersécrétion de VIP provoquant une diarrhée chronique, un amaigrissement et une asthénie ;
- Somatostatine : sécrétion excessive et inadaptée de somatostatine responsable d'une hyperglycémie modérée, de lithiases vésiculaires en particulier cholédociennes et d'une stéatorrhée ;
- Syndrome de Cushing : hypersécrétion de cortisol induisant une HTA, un diabète, une obésité facio-tronculaire, une ostéoporose, des vergetures pourpres et une amyotrophie.

Classification histo-pronostique de l'OMS 2010

L'analyse histologique est une étape essentielle. Elle permet d'affirmer le diagnostic et de déterminer les facteurs histo-pronostiques, primordiaux pour la décision thérapeutique. Elle est obtenue par biopsie ciblée, au cours d'une endoscopie, guidée par scanner ou idéalement par exérèse chirurgicale de la tumeur.

Les informations apparaissant sur le compte rendu sont :

- La localisation anatomique,
- Le type de prélèvement,
- Les caractères macroscopiques : le nombre et la taille des tumeurs visibles,
- Le grade histologique : l'index mitotique, l'index Ki-67 et le grade (G1, G2 ou G3),
- L'immunohistochimie avec la chromogranine A et la synaptophysine,
- L'extension de la tumeur avec l'invasion locale, l'état des limites et la mesure des marges d'exérèse,
- Le grade pTNM avec les nombres de ganglions examinés et envahis,
- Les autres facteurs histo-pronostiques comme les embolies vasculaires et les engainements péri-nerveux.

La nouvelle classification OMS 2010 définit trois grades basés sur l'index de prolifération (12,13). Cette classification des TNE s'applique quelle que soit la localisation tumorale :

- G1 : index mitotique inférieur à 2 mitoses pour 10 champs x400 et/ou index de prolifération (Ki-67) $\leq 2\%$;
- G2 : index mitotique de 2 à 20 mitoses pour 10 champs x400 et/ou index de prolifération (Ki-67) de 3 % à 20 % ;

- G3 : index mitotique supérieur à 20 mitoses pour 10 champs x400 et/ou index de prolifération (Ki-67) > 20 %.

L'évaluation de l'index mitotique nécessite une lecture sur 50 champs x400 (1 champs x400 = 2mm²). L'index de prolifération se calcule sur 500 à 2000 cellules dans les zones où le nombre de noyaux marqués est le plus élevé.

D. Mode de révélation

La grande diversité des signes cliniques chez chaque patient est une des raisons pour laquelle le diagnostic est difficile, parfois posé après plusieurs années d'évolution. Trois circonstances diagnostiques principales peuvent amener à la découverte d'une TNE-GEP :

- Une symptomatologie évocatrice d'un syndrome tumoral, dépendant du siège de la tumeur. Les manifestations peuvent être variées (syndrome occlusif pour les TNE du grêle, compression de la voie biliaire principale pour les TNE de la tête du pancréas...). Ces symptomatologies traduisent souvent une découverte tardive de tumeurs souvent déjà évoluées ;
- La découverte fortuite au cours d'un bilan d'imagerie ou d'une procédure endoscopique (fibroscopie haute ou coloscopie), de plus en plus fréquente. Les lésions découvertes peuvent être à des stades d'évolution précoce et pauci ou asymptomatique ;
- Une symptomatologie liée à un syndrome sécrétant.

E. Bilan d'extension

Les examens morphologiques initiaux comportent (14) :

- Une TDM TAP sans puis après injection de produit de contraste iodé avec temps artériel, portal et tardif indispensables pour bien détecter et caractériser les TNE. Ces tumeurs sont parfois calcifiées, souvent richement vascularisées et classiquement mieux visualisées au temps artériel. Des présentations plus atypiques sont possibles pour les TNE moins bien différenciées ;
- Une IRM complémentaire pour l'étude du pancréas et la détection des métastases hépatiques (particulièrement en cas de métastases hépatiques paraissant résécables), avec séquences de diffusion ;
- Une échocendoscopie pour le diagnostic et le bilan d'extension locorégional des tumeurs gastriques, duodénales, pancréatiques ou rectales ;
- Une scintigraphie des récepteurs à la somatostatine (Octréoscan®) ;
- Une TEP-TDM au ¹⁸FDG surtout si l'Octréoscan® est négatif avec une taille tumorale > 1 cm, et si le Ki-67 est supérieur à 10% ou un nombre de mitoses élevé (15) ;
- Une exploration complémentaire du squelette (scintigraphie osseuse ou IRM pelvi-rachidienne) si l'Octréoscan® est négatif et que l'on suspecte une atteinte osseuse.

Aucun bilan d'extension n'est nécessaire en cas de TNE rectale ou appendiculaire bien différenciée, G1 de moins de 1 cm, si la résection a été complète du fait du faible risque d'évolution métastatique(16).

F. Bilan biologique

La chromogranine A est un marqueur biologique spécifique des TNE, mais sujet à de nombreuses causes de faux positifs. La sensibilité de la chromogranine A n'est bonne que pour les tumeurs déjà évoluées, et d'autres étiologies peuvent entraîner leur élévation notamment l'insuffisance rénale, certains médicaments et toutes les causes d'hypergastrinémie (17). Il est souhaitable d'interpréter le résultat avec un dosage conjoint de gastrinémie. Le dosage doit être réalisé après au moins 7 jours (préférentiellement 14 jours) d'arrêt des inhibiteurs de la pompe à proton, responsable d'une élévation de la chromogranine A.

Pour les TNE duodéno-pancréatiques fonctionnelles, le dosage des peptides (insuline, gastrine, glucagon...) est orienté par la symptomatologie clinique (11). Si besoin, les dosages sont complétés par des tests dynamiques dans certains syndromes clinico-biologiques (test de jeûne pour l'insulinome et test à la sécrétine pour le syndrome de Zollinger-Ellison).

En cas de suspicion clinique de syndrome carcinoïde ou de TNE de l'intestin moyen (intestin grêle ou côlon droit), le dosage des 5-HIAA urinaires sur 24 heures avec régime approprié est demandé. Le dosage de la sérotonine n'est plus recommandé du fait des faux positifs (18).

II. Prise en charge des TNE-GEP

La prise en charge se base sur les données histologiques, d'imagerie fonctionnelle et morphologique en tenant compte du siège de la tumeur, de son grade, de l'extension métastatique, du caractère fonctionnel et des comorbidités du patient.

A. Traitement des symptômes du syndrome sécrétant (11)

Le traitement des symptômes liés à un syndrome sécrétant est une priorité (11). Le contrôle optimal doit être obtenu avant chirurgie. Le traitement est à débiter dès que possible, immédiatement après les prélèvements biologiques.

Le syndrome de Zollinger Ellison nécessite un traitement par IPP (19). La dose est adaptée à la réponse clinique, endoscopique et sécrétoire (débit basal résiduel < 10 mmol H⁺/heure).

Pour l'insulinome le patient doit avoir un apport suffisant de sucre. Le traitement de référence est le diazoxide (20) et les analogues de la somatostatine en cas d'échec (avec surveillance initiale du fait du risque d'hypoglycémie). Pour les insulinomes métastatiques ou les hypoglycémies persistantes malgré les différents traitements, l'Évérolimus peut être proposé (21).

Le syndrome carcinoïde, la diarrhée par vipome et le glucagonome symptomatique, nécessitent un traitement par analogues de la somatostatine (octréotide ou lanréotide).

En dernier recours le traitement antitumoral peut être utilisé en cas d'échec du traitement symptomatique.

B. Traitement antitumoral des TNE non métastatiques

TNE duodéno-pancréatiques bien différenciées (G1 ou G2) (22)

Pour les tumeurs duodénales ou pancréatiques la chirurgie est le traitement de choix, quelle que soit la localisation de la tumeur, avec un bénéfice démontré sur la survie (23). Les indications chirurgicales et le type de geste dépendent de la présence ou non d'une NEM de type 1 et de la taille tumorale. La chirurgie doit être réalisée dans un centre expert.

- Les tumeurs de la tête du pancréas sont traitées par duodéno-pancréatectomie céphalique et les tumeurs de la queue par pancréatectomie gauche, avec ou sans préservation de la rate.
- Pour les tumeurs G1 < 2cm de la tête du pancréas : la surveillance est possible à conditions que le grade 1 ait été apporté grâce à un faisceau d'arguments (histologique, imagerie) et qu'elle ne soit pas symptomatique (découverte fortuite à l'imagerie le plus souvent). Le suivi est réalisé par IRM ou échoendoscopie. La périodicité du suivi n'est pas définie.
- En cas de NEM 1, les indications chirurgicales sont limitées aux tumeurs de plus de 2cm, à la présence d'adénopathies, aux tumeurs fonctionnelles type insulinome, glucagonome ou vipome.

Les explorations peropératoires sont systématiques avec exploration de l'ensemble de la cavité abdominale, échographie hépatique et pancréatique, transillumination duodénale endoscopique et duodénotomie en cas de syndrome de Zollinger Ellison.

TNE du grêle bien différenciées (G1 ou G2) (18)

La chirurgie avec curage ganglionnaire est à privilégier, car elle permet d'obtenir une meilleure survie (24). Elle permet également, notamment en cas de méésentérite rétractile, de diminuer les risques de complications. La chirurgie peut être indiquée même en cas de carcinose, avec exploration de l'ensemble de la cavité péritonéale et déroulement du grêle (risque de localisations multiples dans 20-30% des cas). Le curage ganglionnaire rétropéritonéal est également systématique, remontant jusqu'à l'origine des vaisseaux méésentériques supérieurs dans leur portion rétro-pancréatique. La place de l'entéroscopie peropératoire n'est pas encore définie.

TNE coliques bien différenciées (G1 ou G2) (16)

Pour les tumeurs coliques, le traitement chirurgical est la référence. La chirurgie carcinologique est la même que pour l'adénocarcinome (25), plus communément rencontré.

En cas de résection complète, aucun traitement adjuvant n'est indiqué.

TNE rectales bien différenciées (G1 ou G2) (26)

La prise en charge dépend de la taille de la tumeur (tableau III).

Taille tumeur	Facteurs pronostiques	Traitements recommandés
< 10 mm	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pas d'envahissement vasculaire ○ Pas d'envahissement de la musculéuse ○ Et grade G1 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Exérèse endoscopique (EMR, EMR-C, ESMR-L, ESD)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Envahissement vasculaire ○ Ou envahissement de la musculéuse ○ Ou grade G2 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Résection radicale avec curage ganglionnaire ○ Ou exérèse endoscopique ○ Ou résection transanale, TEM
10 – 19 mm	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pas d'extension ganglionnaire ○ Pas d'envahissement vasculaire ○ Pas d'envahissement de la musculéuse ○ Et grade G1 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Résection transanale, TEM ○ Ou exérèse endoscopique si taille < 15 mm
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Extension ganglionnaire ○ Ou envahissement vasculaire ○ Ou envahissement de la musculéuse ○ Ou grade G2 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Résection radicale avec curage ganglionnaire ○ Ou exérèse locale si comorbidités
≥ 20 mm	<ul style="list-style-type: none"> ○ Absence de métastase à distance 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Résection radicale avec curage ganglionnaire ○ Ou exérèse locale si comorbidités

EMR: mucosectomie endoscopique ; 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.

Tableau III : Prise en charge des TNE rectales suivant la taille de la tumeur (14)

TNE appendiculaire bien différenciées (G1 ou G2) (18)

La prise en charge dépend de la taille de la tumeur :

- Pour les tumeurs appendiculaires G1 < 1cm avec résection complète d'emblée, aucune exploration supplémentaire n'est nécessaire ;
- Pour les tumeurs > 2cm, une colectomie droite avec curage ganglionnaire est recommandée ;
- Pour les tumeurs comprises entre 1 et 2cm, la colectomie droite avec curage ganglionnaire est discutée si la tumeur atteint la base de l'appendice, en cas de métastases ganglionnaires, d'embolies veineux ou lymphatiques, ou d'extension de plus de 3 mm dans le méso appendice.

TNE gastrique bien différenciées (G1 ou G2) (27)

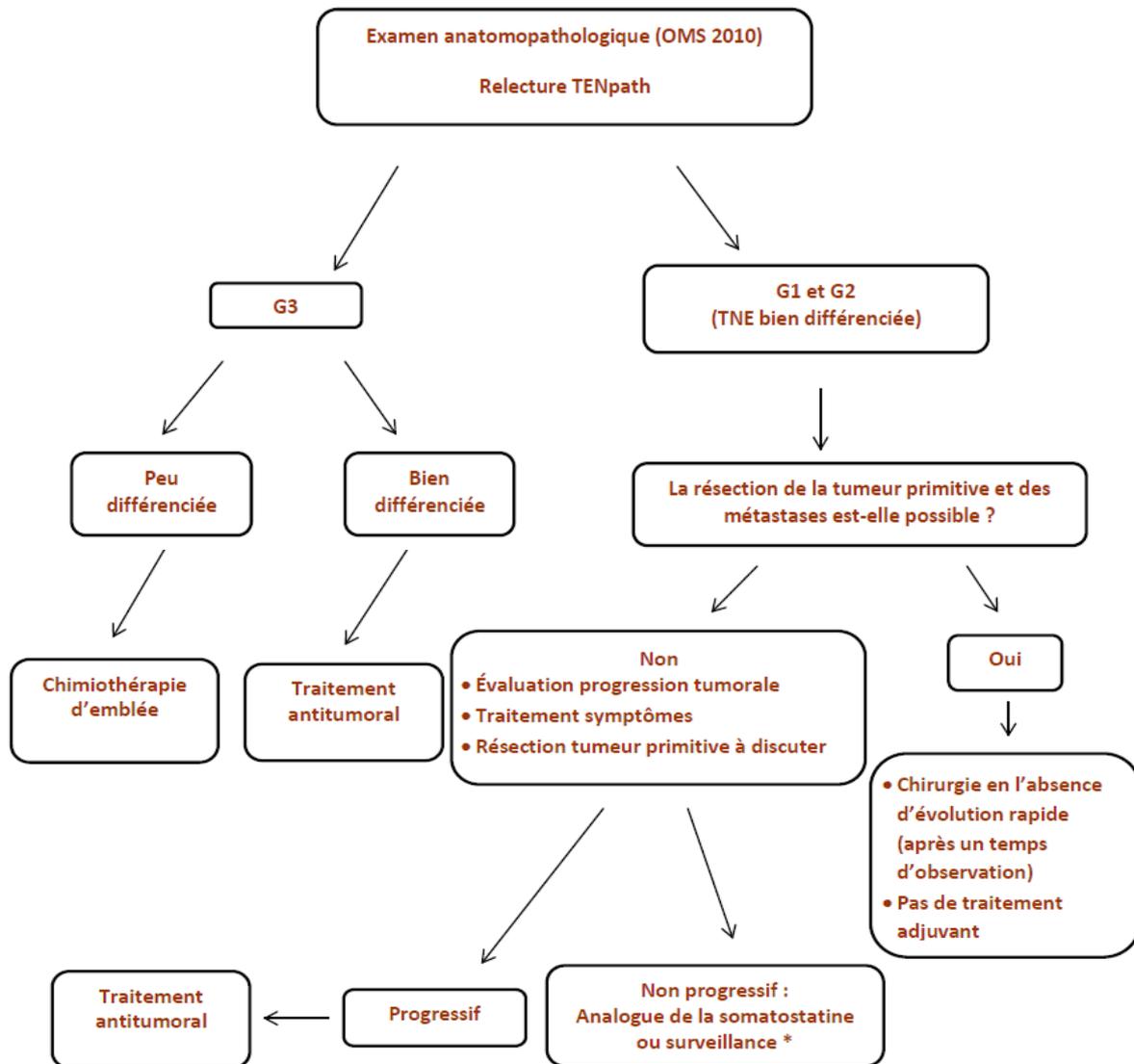
En cas de TNE gastrique sporadique, une chirurgie carcinologique type adénocarcinome est indiquée. Il n'y a pas d'indication à un traitement adjuvant.

Dans le cadre d'une gastrite atrophique, de syndrome Zollinger-Ellison ou de NEM de type 1, la prise en charge dépend de la taille de la tumeur :

- Pour les tumeurs < 1cm et G1, une résection endoscopique simple avec une surveillance est préconisée, sans exploration complémentaire (28),
- Pour les tumeurs > 1cm et G1, sans invasion de la musculuse ni métastase ganglionnaire, le traitement est la mucosectomie par voie endoscopique,
- Pour les tumeurs G2, avec atteinte de la musculuse ou métastase ganglionnaire, la chirurgie de type tumorectomie, antrectomie ou exceptionnellement gastrectomie doit être discutée.

C. Traitement antitumoral des TNE métastatiques bien différenciées (G1 ou G2)

La prise en charge a été résumée dans le thésaurus national des tumeurs neuroendocrines digestives :



* : excepté symptômes non contrôlés, envahissement hépatique > 50%, métastases osseuses, Ki 67 > 10%

Figure 3 : Prise en charge d'une TNE métastatique digestive, quelle que soit la localisation de la tumeur primitive (14)

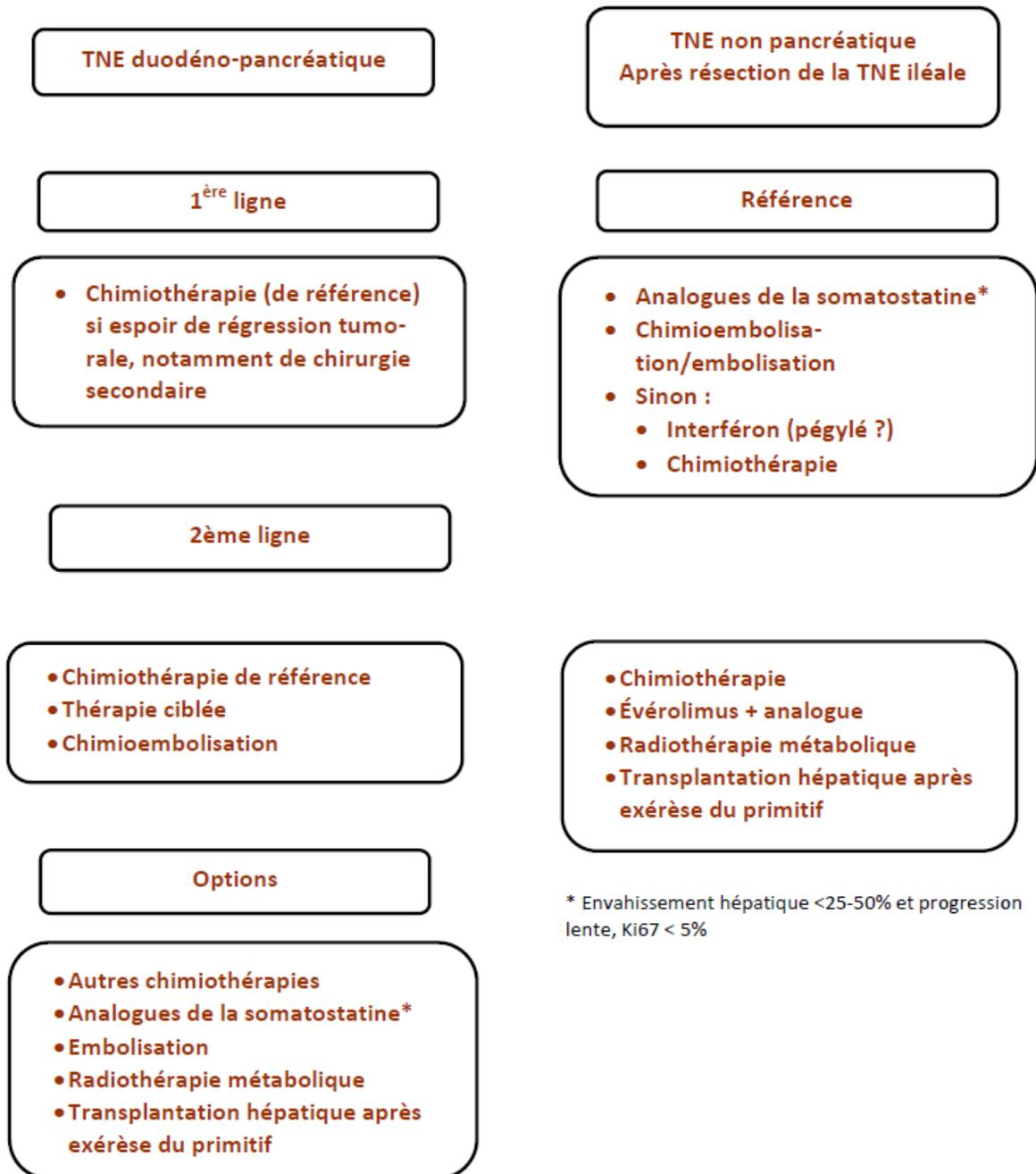
La résection de la tumeur primitive et des métastases est recommandée si les tumeurs visibles sont résécables en totalité, de croissance lente (après un temps d'observation), avec un Ki-67 < 10%.

En cas de métastases hépatiques d'une TNE bien différenciée, peu évolutive sur 6 mois, il faut privilégier la prise en charge chirurgicale des lésions primitives et secondaires, en s'aidant si besoin d'autres techniques telles que la radiofréquence.

Les indications au traitement antitumoral sont :

- Métastases non résécables évolutives sur l'imagerie (selon RECIST),
- Persistance d'un syndrome sécrétoire ou tumoral malgré le traitement symptomatique,
- Métastases extra-hépatiques,
- Envahissement hépatique > 50%,
- Retentissement sur l'état général.

En l'absence de résecabilité, la prise en charge selon la localisation de la tumeur primitive est résumée dans le schéma suivant :



* Envahissement hépatique <25-50% et progression lente, Ki67 < 5%

Figure 4 : Traitement des TNE métastatiques bien différenciées (G1 ou G2), progressives et non résecables (14)

III. Bilan d'imagerie conventionnel

A. L'imagerie morphologique

La tomodensitométrie

Le scanner est un outil diagnostique performant et facilement accessible. L'acquisition doit être réalisée sans puis après injection de produit de contraste iodé avec un temps artériel (à 30 secondes), portal (à 70 secondes) et tardif (à 3 minutes) du fait du caractère classiquement hypervasculaire des tumeurs endocrines digestives bien différenciées. Elles sont mieux visualisées aux temps artériel et risquent de ne plus l'être aux temps ultérieurs. D'autres présentations scanographiques sont néanmoins possibles, notamment pour les tumeurs plus indifférenciées.

Les principales caractéristiques morphologiques des TNE-GEP dépendent de leur localisation. Les TNE gastriques présentent le plus souvent un aspect polypoïde difficile à distinguer des tumeurs muqueuses. Les TNE duodénales ressemblent à des petits polypes sessiles du bulbe et plus rarement à des masses pariétales avec ou sans ulcération.

Les lésions pancréatiques sont typiquement bien limitées iso ou hypodenses en contraste spontané, puis hyperdenses aux phases artérielle et veineuse, avec possibilité d'une prise de contraste en anneau. Il existe des formes atypiques fibreuses (30-40 %) iso ou hypodenses avec des calcifications et une prise de contraste progressive, ou rarement kystique hétérogène à composante mixte (29).

L'entéroscanner permet une bonne distension luminale des anses grêles et est plus performant pour la recherche de lésions intestinales (30). L'examen recherche un nodule pariétal asymétrique, unique ou multiple, hypervasculaire aux temps

artériel et portal, possiblement associé à de la fibrose ou de la rétraction (31). Il peut s'y associer des masses mésentériques spiculées, souvent calcifiées et parfois de la fibrose mésentérique radiaire. Ces lésions peuvent être responsables d'engainements vasculaires (32,33).

La majorité des lésions hépatiques sont métastatiques. En contraste spontané, les lésions sont le plus souvent multiples et hypodenses. A la phase artérielle il existe une prise de contraste intense (caractère hypervascularisé) permettant de détecter plus de lésions par rapport aux autres phases. A la phase portale la densité des lésions apparaît proche de celle du parenchyme hépatique ou éventuellement hypodense (34).

L'IRM

L'IRM a connu un développement important ces dernières années dans l'exploration des TNE-GEP. Elle est particulièrement indiquée en cas de suspicion d'atteinte hépatique, pancréatique ou de diffusion métastatique osseuse.

Une étude récente a montré de très bonnes performances pour l'étude du pancréas, avec à 95% de sensibilité, similaire à l'échoendoscopie (35). Les lésions peuvent avoir un aspect variable, hypoT1 (76%), hyperT2 (56%), hypervasculaires avec prise de contraste homogène après l'injection de Gadolinium (50%), fibreuses (40%) ou avasculaires (10%). Les séquences de diffusion permettent de détecter des lésions avec un ADC plus bas que pour le parenchyme pancréatique sain (36,37).

Les lésions hépatiques présentent avant injection de Gadolinium (75% des cas) un hyposignal T1 et hypersignal T2 modéré (85%). Après injection de Gadolinium il existe une prise de contraste intense à la phase artérielle (94%), plus modérée à la phase portale (33).

L'échoendoscopie

C'est un examen clé, notamment en cas de suspicion de primitif gastrique, duodénal ou pancréatique, avec une sensibilité de 80-93 %. La sensibilité est un peu plus faible pour les gastrinomes extra-pancréatiques (38). Elle recherche une masse ronde et hypoéchogène du pancréas, possiblement associé à un halo hyperéchogène et une déformation de la glande. Elle recherche également des lésions de la paroi duodénale, pouvant être de petite taille, ou des adénopathies locorégionales. Elle permet la réalisation simultanée de biopsies permettant de poser le diagnostic histologique.

B. L'imagerie fonctionnelle

La scintigraphie à l'Octréoscan®

L'Octréoscan® est une technique d'imagerie utilisée depuis la fin des années 80 pour visualiser les tumeurs présentant une surexpression des récepteurs à la somatostatine, et notamment les TNE-GEP (39,40). L'examen est utilisé aussi bien pour le bilan d'extension initial, le suivi, la recherche de primitif inconnu ou la recherche d'argument pour un traitement par analogue de la somatostatine froid ou radiomarqué (41).

La scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (SRS) a longtemps été décrite comme la méthode d'imagerie la plus sensible pour l'identification des lésions de TNE-GEP, en particulier pour les lésions osseuses ou hépatiques : 81-96 % comparé à 50-90 % pour la TDM, 55-70 % pour l'IRM et 14-63 % pour l'échographie (42,43). Pour les lésions pancréatiques la sensibilité de la SRS est de 55-77 %, excepté pour les insulinomes où elle chute à 25 %. De plus une SRS négative est un facteur

indépendant de mauvais pronostic (44). Ce pronostic plus péjoratif peut être lié à la présence de lésions plus indifférenciées.

Les performances diagnostiques de la scintigraphie planaire sont aujourd'hui améliorées par les acquisitions TEMP/TDM, améliorant la sensibilité et la spécificité de l'examen, apportant une meilleure localisation dans 60 % des cas, notamment pour les lésions pancréatiques et ganglionnaires (45,46). Cependant des limites persistent pour l'exploration des organes présentant une fixation physiologique plus intense comme le foie (47).

Les techniques d'imagerie scintigraphique connaissent une résolution spatiale limitée de l'ordre du centimètre du fait de la technologie de détection, rendant difficile la détection de petites lésions. L'essor de la TEP ces dernières années permet de pallier à ces manques avec l'apparition d'une imagerie permettant de mesurer une activité métabolique quantitative en 3 dimensions. De plus, cette nouvelle technique a permis le développement de nouveaux traceurs comme le ^{18}F FDG, la ^{18}F -DOPA ou les analogues TEP des récepteurs à la somatostatine.

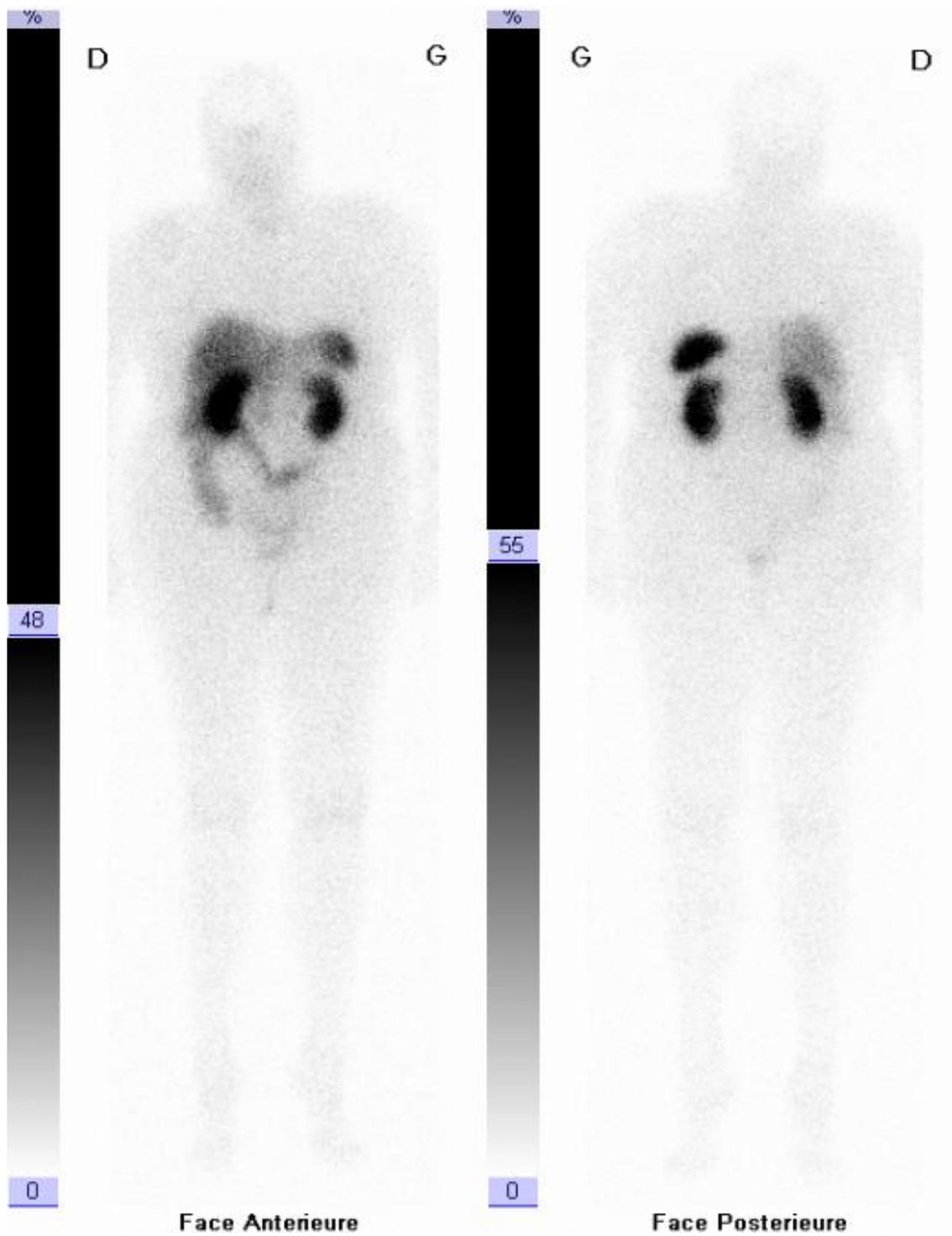


Figure 5 : Fixation physiologique de l'Octréoscan® sur une imagerie planaire en corps entier à J1 post-injection

La TEP/TDM au ¹⁸FDG

La TEP/TDM au ¹⁸FDG est utilisée pour le diagnostic de multiples néoplasies. Cet analogue du glucose dans lequel l'hydroxyle d'un carbone est remplacé par du Fluor 18, traduit l'absorption et la phosphorylation du glucose au sein de l'organisme. Ce n'est pas un marqueur spécifique des processus tumoraux et notamment des TNE. Pour l'exploration des TNE-GEP bien différenciées, cette technique d'imagerie connaît des performances modestes, inférieures à celles de la scintigraphie à l'Octréoscan® et n'est pas recommandée en première intention (48).

Son intérêt a été démontré pour les TNE-GEP agressives peu différenciées (grade 3 de l'OMS) où elle est recommandée en première intention (15,49). Elle est également utile pour le bilan d'extension des TNE-GEP de grade 2 avec un Ki-67 > 10 % ou pour la recherche d'un contingent plus indifférencié chez un patient présentant une TNE de bas grade (15). De plus la TEP au FDG possède un intérêt pronostique démontré pour les tumeurs endocrines digestives métastatiques (33,50). Son intérêt dans ce domaine mériterait d'être mieux pris en compte dans les algorithmes décisionnels.

La TEP/TDM à la ¹⁸Fluoro-DOPA

La ¹⁸F-DOPA est un analogue d'un acide aminé naturel marqué au fluor 18. Ce radiopharmaceutique est capté, décarboxylé, puis stocké dans les granules de sécrétion des lésions endocrines bien différenciées (51). Il existe peu de données de la littérature pour l'exploration des TNE-GEP. Ce traceur semble intéressant pour l'évaluation des TNE de l'intestin moyen, en cas de syndrome carcinoïde ou de recherche de primitif d'origine inconnue (52). La faible disponibilité du produit rend son usage difficile en routine clinique.

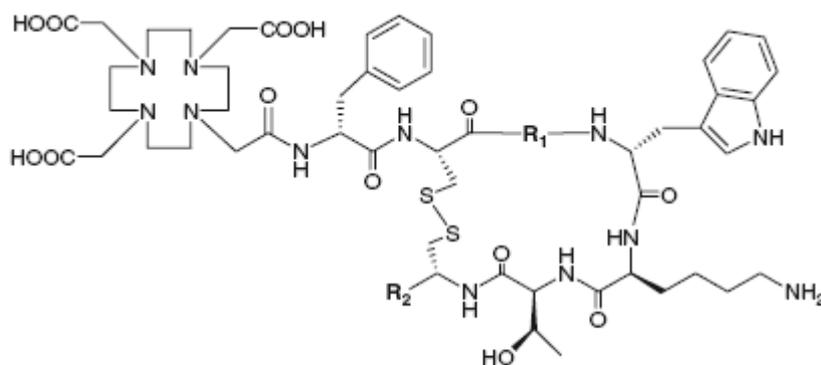
PARTIE II : LA TEP-TDM AU ⁶⁸GA-DOTANOC

I. Le vecteur : le DOTANOC

Le DOTANOC est un peptide analogue des récepteurs à la somatostatine présentant une affinité plus élevée pour les sous types 2, 3 et 5 du récepteur de la somatostatine en comparaison à l'Octréoscan®. Le ⁶⁸Ga-DOTANOC est le peptide TEP analogue des récepteurs à la somatostatine possédant la plus large affinité pour les différents sous-types du récepteur, en comparaison au DOTATOC et DOTATATE.

Peptide	Sst1	Sst2	Sst3	Sst4	Sst5
¹¹¹ In-DTPA-octreotide	>10 000	22	182	>1 000	237
⁶⁸ Ga-DOTANOC	>10 000	2,9	11	503	9,4
⁶⁸ Ga-DOTATOC	>10 000	2,5	613	>1 000	73
⁶⁸ Ga-DOTATATE	>10 000	0,2	>1000	300	377

Tableau IV : Affinités (IC 50, nM) de l'Octréoscan® et des analogues marqués au gallium de la somatostatine pour les différents sous-types du récepteur à la somatostatine (53)



Compound	R ₁	R ₂
DOTA-NOC	Nal-1	Thr(ol)

Figure 6 : Composition chimique du DOTANOC (53)

II. L'isotope radioactif : le Gallium 68

L'émetteur de positon le plus couramment utilisé en médecine nucléaire est le Fluor 18 (par exemple pour la synthèse du ^{18}F FDG). Ce dernier est un produit de cyclotron nécessitant une infrastructure lourde. Cependant du fait de la demi-vie de 110 minutes du Fluor 18, ce radiopharmaceutique peut être distribué à distance des lieux de production contrairement aux isotopes de demi-vie courte qui nécessitent une production et une radiosynthèse sur site. Les propriétés des principaux émetteurs β^+ sont résumées dans le tableau suivant :

Isotopes	Période (minutes)	Energie maximale (KeV)	Parcours moyen positon dans l'eau (mm)	Type de production
^{15}O	2,1	1723	2,22	Cyclotron
^{13}N	10	1190	1,44	Cyclotron
^{11}C	20,4	981	1,12	Cyclotron
^{68}Ga	68	1900	3,1	Générateur
^{18}F	109,8	635	0,6	Cyclotron

Tableau V : Caractéristiques des principaux émetteurs β^+ utilisés en imagerie médicale

Le Gallium 68 possède des propriétés physiques intéressantes, avec un taux de désintégrations β^+ à 90 % et une demi-vie de 68 minutes, favorable pour son utilisation en imagerie médicale. L'énergie du positon est plus importante que pour le Fluor 18, se traduisant par un parcours moyen du positon plus important (3,1 mm pour le Gallium 68 contre 0,6 mm pour le Fluor 18).

Le Gallium 68 est produit à partir de l'élution d'un générateur de Germanium 68, réalisée dans les services de médecine nucléaire. La durée de vie de ce générateur est d'environ 1 an.

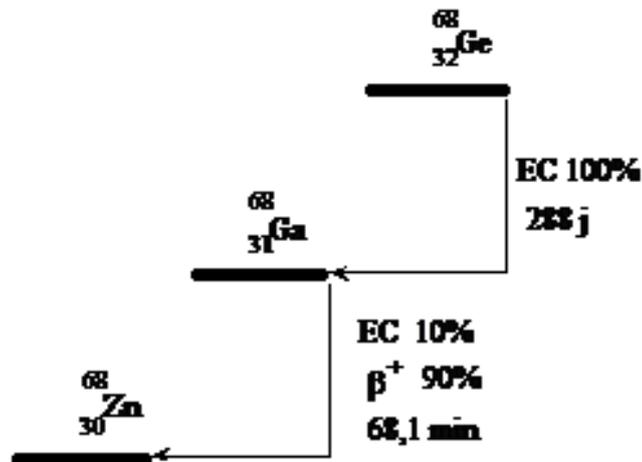


Figure 7 : Schéma de désintégration du Germanium et du Gallium 68

III. Production du ^{68}Ga -DOTANOC

Le ^{68}Ga -DOTANOC est produit dans les services de médecine nucléaire par un automate de synthèse, permettant une confection rapide, sûre et reproductible dans le cadre limité en France de protocoles de recherche clinique. L'automate utilisé à Nantes est commercialisé par Eckert et Ziegler. Pour la préparation de l'examen TEP, une élution du générateur est réalisée afin de récupérer l'activité nécessaire en Gallium 68.

Une fois le produit final réalisé, des contrôles de qualité sont réalisés pour s'assurer de l'innocuité et du bon déroulement du marquage :

- Par chromatographie (qualité du marquage),
- De décroissance (absence de contamination par Germanium),
- Contrôles différés de stérilité, de recherche d'endotoxine et de contamination de métal non radioactif.



Figure 8 : Automate de synthèse du ⁶⁸Ga-DOTANOC (Eckert et Ziegler) de la plateforme TEP IRCNA CHU-ICO Nantes/St Herblain

IV. Biodistribution du ⁶⁸Ga-DOTANOC

La pharmacocinétique du ⁶⁸Ga-DOTANOC permet la réalisation d'une imagerie à 1 heure post-injection du fait d'une clairance sanguine, d'une diffusion et d'un ciblage rapide.

La distribution physiologique du ⁶⁸Ga-DOTANOC montre une activité prédominant sur les reins et les voies urinaires, le foie et la rate. Contrairement à ce que l'on observe en TEP au ¹⁸F-DG, il n'y a pas d'activité physiologique cérébrale ou myocardique. Une fixation physiologique de l'uncus du pancréas, des surrénales et de la thyroïde sont fréquemment observées.



Figure 9 : Répartition physiologique du ^{68}Ga -DOTANOC sur une imagerie MIP corps entier

V. Technique de la TEP/TDM au ⁶⁸Ga-DOTANOC dans le cadre du protocole

Il n'est pas nécessaire que les patients soient à jeun. Une voie veineuse périphérique est mise en place au pli du coude afin d'administrer environ 150 MBq de ⁶⁸Ga-DOTANOC. Le patient reste au repos strict pendant une heure entre l'injection et l'acquisition de la TEP. Bien qu'aucun effet indésirable n'ait été rapporté après injection du ⁶⁸Ga-DOTANOC sur les précédentes études publiées, tous les patients ont été surveillés. Toute réaction secondaire, au moins pendant 120 minutes après l'injection du traceur a été notée.

Les images ont été acquises 1 heure après l'injection du traceur, après obtention d'une miction. L'ingestion d'un ou deux verres d'eau avant le début des acquisitions pouvait contribuer à une meilleure délimitation du cadre duodéal. L'acquisition corps entier (de la mandibule jusqu'à la racine des cuisses) a été réalisée en décubitus dorsal, les bras au-dessus de la tête. Pendant l'acquisition TEP/TDM, les patients respiraient spontanément. Une acquisition complémentaire centrée sur l'abdomen pouvait être réalisée à 2 heures après l'injection pour confirmer les foyers pathologiques

Le temps d'acquisition des images pour chaque caméra TEP était de 5min par pas. Ces images étaient couplées à un scanner pour la correction d'atténuation et le repérage anatomique des foyers de fixation. Il n'a pas été injecté de produit de contraste iodé.

VI. Dosimétrie du ^{68}Ga -DOTANOC

Les organes critiques en terme de dosimétrie sont les même pour l'Octréoscan® et le ^{68}Ga -DOTANOC. Ils sont représentés par les reins, le foie, la rate et la vessie. En tenant compte du couplage à l'imagerie scanner, la dosimétrie estimée sur le site de Nantes pour la TEP/TDM après injection de 150MBq de ^{68}Ga -DOTANOC est de 12,5 mSv, restant inférieure à la dose estimée pour la scintigraphie après injection de 120 MBq d'Octréoscan® avec acquisition TEMP/TDM TAP, soit 15-20 mSv. La dosimétrie d'un scanner TAP multi-phases au CHU de Nantes est d'environ 33 mSv.

Organ	^{68}Ga -DOTANOC	^{111}In -DTPA-octreotide
Kidneys (mSv/MBq)	8.97E-02	4.5E-01
Liver (mSv/MBq)	3.38E-02	7.0E-02
Spleen (mSv/MBq)	7.25E-02	3.2E-01
Urinary bladder wall (mSv/MBq)	8.36E-02	1.8E-01
ED (mSv/MBq)	1.67E-02	8.0E-02
Typical IA		
MBq	185	74
mCi	5	2
Estimated ED per scan (mSv)	3.1	5.9

Tableau VI : Dosimétrie des organes critiques pour le ^{68}Ga -DOTANOC et l'Octréoscan® (54)

VII. Evaluation de la TEP/TDM au ⁶⁸Ga-DOTANOC

Dès les premières études, les analogues TEP des récepteurs de la somatostatine marqués au Gallium 68 se sont avérés très performants pour l'étude des TNE. La TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC a montré des sensibilités élevées pour le bilan d'extension initial, le suivi ou la suspicion de récurrence du fait de la surexpression des récepteurs à la somatostatine. Ces performances semblent supérieures à celle de l'Octréoscan® dans des populations hétérogènes de TNE (4,55,56). La TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC, d'accès plus tardif, a été évaluée plus spécifiquement dans les TNE-GEP, avec une sensibilité semblant supérieure à celle du bilan d'imagerie morphologique (57). Une méta-analyse récente portant sur 22 articles évaluant la TEP/TDM aux analogues marqués au gallium de la somatostatine (plus de 2000 patients) retrouve une sensibilité de 93 % et une spécificité de 96 % pour l'évaluation des TNE du thorax et de l'abdomen (58). Pour la recherche de primitifs inconnus après exploration scanographique ou lors de la suspicion de gastrinome, la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC a retrouvé dans plus de la moitié des cas un primitif (6). Tout comme la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine, une fixation physiologique du traceur focale ou plus diffuse de la tête du pancréas peut être observée du fait de la présence de récepteurs de la somatostatine à ce niveau. Celle-ci apparaît stable au cours du temps (59).

L'examen semble avoir un impact sur la prise en charge des patients. Une étude récente a montré que la TEP au DOTANOC avait modifié la prise en charge ou l'extension de la maladie chez près de la moitié des patients atteints de TNE, le plus souvent par l'initiation ou la poursuite d'une thérapie par analogue marqué ou froid de la somatostatine, l'indication ou l'abandon à une prise en charge chirurgicale (5). Enfin la valeur des SUV maximales des lésions en TEP au DOTANOC semble être un facteur pronostique de l'évolution des tumeurs. Une SUV élevée serait un facteur

indépendant de bon pronostic, et prédictif d'un meilleur contrôle de la maladie sous traitement (60).

Les données de la littérature sont en faveur d'une supériorité des analogues TEP des récepteurs à la somatostatine par rapport à l'imagerie conventionnelle pour le bilan des TNE-GEP. Cependant ces radiopharmaceutiques et notamment le ⁶⁸Ga-DOTANOC ne disposent pas d'AMM en France. Il est nécessaire de confirmer ces données de littérature dans des essais cliniques prospectifs en vue d'une utilisation prochaine de ces traceurs en routine clinique et l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en France.

PARTIE III : ETUDE CLINIQUE

I. Cadre et schéma de l'étude

L'objectif de la thèse est d'analyser les données préliminaires d'un essai clinique d'imagerie comparatif multicentrique prospectif actuellement en cours, évaluant la TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTANOC et les procédures d'imagerie conventionnelle (scintigraphie à l'Octréoscan® et TDM/IRM) dans l'exploration des TNE-GEP (protocole : BRD 11/5-K). Les inclusions ont débuté en novembre 2012. Les centres participant et ayant inclus les patients analysés sont le CHU de Nantes, l'ICO René Gauducheau et le CHU d'Angers.

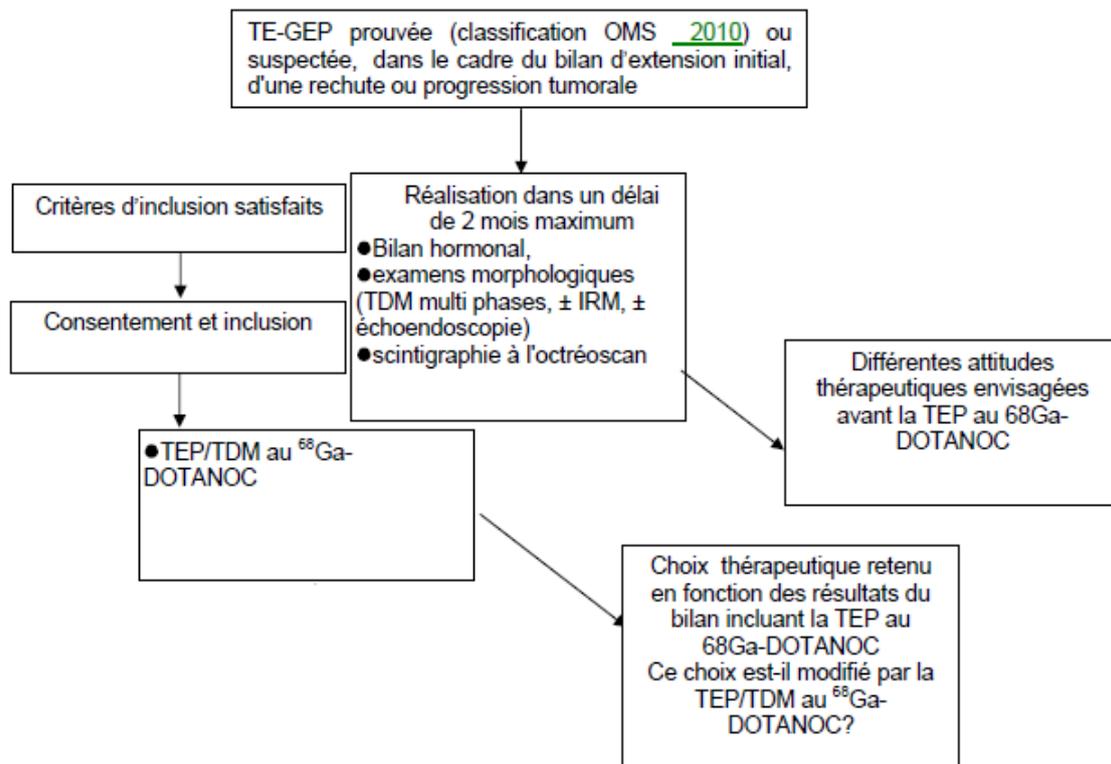


Figure 10 : Schéma de l'étude

L'ensemble du bilan d'imagerie a été réalisé dans les 2 mois précédant la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC et comprenait (les procédures complètes sont détaillées en annexe) :

- Une scintigraphie à l'Octréoscan® avec un balayage corps entier à J0 et J1, et acquisition TEMP/TDM thoraco-abdomino-pelvienne systématique à J1,
- Un scanner TAP sans puis après injection aux phases artérielle, portale et tardive,
- Une TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTANOC corps entier,
- Eventuellement une IRM ou une échocoscopie en fonction de l'atteinte d'organe connue ou suspectée.

II. Méthodologie

A. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients éligibles à l'inclusion dans l'étude étaient des majeurs présentant :

- une découverte fortuite de tumeur évocatrice à l'imagerie conventionnelle de TNE-GEP, éventuellement associée à des arguments cliniques ou biologiques évocateurs (élévation des marqueurs tumoraux),
- ou une TNE-GEP bien différenciée prouvée histologiquement (grade 1 ou 2 de la classification de l'OMS 2010) dans le bilan d'extension initial, la suspicion de récurrence ou la recherche de tumeur primitive inconnue,
- ou une progression tumorale d'une TNE-GEP bien différenciée sur l'imagerie conventionnelle ou au bilan biologique.

Etaiet exclus les patients présentant :

- une néoplasie endocrinienne multiple,
- une autre néoplasie évolutive,
- une TNE-GEP peu ou pas différenciée (grade 3 de la classification OMS 2010),
- un traitement antitumoral de moins de 6 semaines, sauf pour les analogues froids de la somatostatine (réalisation du bilan d'imagerie juste avant la prochaine injection),
- une grossesse évolutive ou un allaitement,
- les personnes protégées par la loi,
- une contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé pour le scanner.

B. Critères de jugement

1. Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer la sensibilité par patient et par lésion de la TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTANOC pour la détection des TNE-GEP dans le bilan initial, la récurrence ou la recherche d'une tumeur primitive d'origine inconnue. Nous avons comparé les performances diagnostiques de la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC aux procédures d'imagerie fonctionnelles et morphologiques actuellement réalisées : la scintigraphie à l'Octréoscan®, la TDM multi-phases et éventuellement l'IRM (hépatique, pancréatique ou entéro-IRM) lorsqu'elles étaient réalisées.

2. Objectifs secondaires

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- L'évaluation de l'impact clinique grâce à un questionnaire standardisé rempli par le clinicien prescripteur de façon prospective, lors de la demande de l'examen TEP puis lors de la prise de décision thérapeutique (documents en annexe 5). Lorsque le questionnaire n'était pas disponible après l'examen TEP, l'impact a été évalué sur l'attitude thérapeutique décrite sur les comptes rendus de suivi du patient ;
- La tolérance du ^{68}Ga -DOTANOC a été vérifiée par la mesure et la surveillance des signes vitaux pendant 2 heures suivant l'injection du radiopharmaceutique.

C. Analyse statistique

L'étalon de vérité était les données de l'histologie, du suivi clinique et de l'ensemble des données de l'imagerie morphologique et fonctionnelle disponible. Un maximum de 5 lésions par organe a été considéré pour l'étude de sensibilité.

L'analyse statistique a consisté à une comparaison de pourcentage à l'aide du test de Chi 2 pour l'analyse de sensibilité, avec un test de Fisher si les effectifs attendus étaient inférieurs à 5. Les moyennes ont été comparées par comparaison de moyenne (test de Student ou test non paramétrique de Mann-Whitney). Les tests ont été effectués de façon bilatérale avec une limite de significativité de 5%. Le logiciel R a été utilisé.

III. Résultats

A. Population

Entre novembre 2012 et avril 2014, 45 patients présentant une TNE-GEP suspectée ou confirmée ont bénéficié d'une TEP/TDM au ⁶⁸Ga-DOTANOC dans les services de médecine nucléaire de Nantes (CHU et ICO) ou d'Angers. L'âge médian des patients était de 59 ans [30-82]. Il s'agissait de 21 femmes et de 24 hommes. Cinq patients présentaient un syndrome sécrétant, dans le cadre de suspicion d'insulinome (n = 3) ou de Zollinger-Ellison (SZE) (n = 2). L'examen TEP était réalisé pour :

- Bilan d'extension initial (n = 19),
- Suspicion de récurrence (n = 11),
- Progression d'une TNE-GEP sous traitement (n = 7),
- Recherche de tumeur primitive inconnue (n = 8).

Pour les patients avec suspicion de récurrence ou de progression, le traitement initial avait été la chirurgie (n = 16), seule ou associée à de la chimiothérapie, des analogues froids de la somatostatine (AS) ou de la radiofréquence hépatique. Deux patients avaient été traités par AS seuls et 1 en association avec une chimio-embolisation hépatique. Enfin 1 patient avait reçu une chimiothérapie seule.

Dix-sept des 45 patients (37,8 %) étaient connus pour être métastatiques, 16 au niveau hépatique dont 1 avec des localisations osseuses et 1 avec des localisations ganglionnaires. Un patient était métastatique ganglionnaire et 1 patient présentait une atteinte pancréatique multifocale.

Chez 2 des 45 patients, la nature neuroendocrine des lésions détectées au scanner n'a pas été confirmée. Il s'agissait d'un lymphome folliculaire et d'un cystadénome séreux à l'analyse histologique.

Pour les 43 présentant une TNE-GEP bien différenciée, les tumeurs étaient classées, d'après les données histologiques de la tumeur primitive ou des métastases, de grade 1 de l'OMS chez 15 (34,9 %), de grade 2 chez 23 (53,5 %) et restaient de grade indéterminé chez 4 (9,3 %). Seul 1 patient avait une TNE de grade 3. Il s'agissait d'un patient connu pour une TNE de grade 2 ayant présenté une métastase hépatique bien différenciée à Ki-67 élevé (à 50 %).

La tumeur primitive était connue ou a été identifiée à l'issu des explorations chez 40 des 43 patients. La localisation était le plus souvent pancréatique (n = 21) ou grêlique (n = 13) et plus rarement rectale (n = 4) ou duodénale (n = 2). Chez 3 patients, la tumeur primitive est restée inconnue. L'ensemble des informations est détaillé dans le tableau suivant :

Id	Sexe	Age	Primitif	métastatique*	traitement initial	Ki-67 max	site de prélèvement	AS*
1	M	59	pancréas		chir	NK		
2	F	68	pancréas			1	primitif	
3	M	43	pancréas			1	primitif	
4	F	40	grêle			8	primitif	
5	F	71	pancréas			1	primitif	
6	F	66	grêle	foie		14	hépatique (m)	
7	M	61	pancréas			1	primitif	
8	M	69	pancréas	foie	chir, chimio, as, RF foie	NK		
9	F	61	lymphome			NA		
10	M	75	grêle	foie		5	hépatique (m)	
11	M	30	pancréas			12	hépatique (m)	
12	M	53	duodénum	foie	chir, as	15	hépatique (m)	oui
13	M	64	pancréas	pancréas		1	primitif	
14	M	44	grêle		chir	1	primitif	
15	M	75	pancréas		chir	NK		
16	F	47	rectum	foie	chir	11	primitif	
17	F	79	grêle	foie		4	hépatique (m)	
18	M	30	pancréas			15	hépatique (m)	
19	M	70	pancréas			5	primitif	
20	M	46	rectum			1	primitif	
21	F	52	pancréas	foie	as	1	primitif	oui
22	M	60	pancréas	foie		16	primitif	
23	F	68	grêle		chir, as	4	ganglionnaire (m)	oui
24	M	54	grêle	gg	chir	8	ganglionnaire (m)	
25	F	65	pancréas	foie	chimio	NK		
26	F	49	inconnu		chir	10	hépatique (m)	
27	F	66	pancréas	foie		20	hépatique (m)	
28	F	55	pancréas	foie	chir	10	primitif	
29	M	67	grêle			NK		
30	M	74	grêle	foie		10	primitif	oui
31	M	45	pancréas			1	primitif	
32	M	53	pancréas		chir	15	hépatique (m)	
33	F	35	duodénum			5	primitif	
34	F	51	pancréas	foie	chir	15	primitif	
35	M	69	pancréas	foie		8	hépatique (m)	
36	F	82	inconnu		chir, as	1	ganglionnaire (m)	
37	F	66	inconnu	foie, gg	chimioE, as	NK		oui
38	M	49	pancréas		chir	50	hépatique (m)	
39	F	72	rectum	foie, os	as	NK		oui
40	F	79	grêle		chir	5	primitif	
41	F	30	rectum			1	primitif	
42	F	50	grêle			1	primitif	
43	M	41	cystadénome			NA		
44	M	37	grêle			1	primitif	
45	M	54	grêle		chir	NK		

chir = chirurgie, as = analogue froid de la somatostatine, chimio = chimiothérapie, RF = radiofréquence, Gg = ganglion,

NK = inconnu, NA = non applicable, * au moment de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC

Tableau VII : Description des tumeurs primitives et des Ki-67 le plus élevé par patient

B. Description des lésions

Sur les 45 patients explorés, 232 lésions ont été analysées (en considérant un maximum de 5 par organe), soit une moyenne de 5,1 lésions par patient. Les différents examens ont mis en évidence :

- 207 lésions pour la TEP au DOTANOC,
- 148 lésions pour la TDM,
- 109 lésions pour l'Octreoscan,
- 54 lésions pour l'IRM, qui a été réalisée chez 23 patients.
- 5 lésions n'étaient détectées que sur l'analyse histologique.

La répartition des lésions suivant les organes est décrite dans le tableau suivant :

	Nombre patients	Total lésions	Pancréas	Tube digestif*	Rectum	Ganglions	Foie	Os	Péritoine
Nombre lésions	45	232	29	14	1	52	102	22	12
DOTANOC	45	207	26	13	1	45	93	17	12
TDM	45	148	17	6	1	30	88	5	1
Octreoscan®	45	109	9	3	0	21	61	13	2
IRM	23	54	12	2	NA	7	33	NA	NA

*Tube digestif = lésions du duodénum et du grêle, NA = non applicable

Tableau VIII : Description des lésions détectées par modalité d'imagerie et par organe

C. Sensibilité par patient

Sur les 45 patients, 36 patients présentaient au moins une lésion confirmée de TNE-GEP.

La sensibilité par patient de la TEP au DOTANOC était de 97,2 % (35/36), supérieure à celle de l'ensemble du bilan conventionnel (associant l'Octreoscan®, le scanner et éventuellement l'IRM) à 91,7 % (33/36) (p = NS).

La sensibilité par patient était de 91,7 % (33/36) pour le scanner, à 89,5 % (17/19) pour l'IRM et à 83,3 % (30/36) pour l'Octreoscan® (p = NS).

D. Analyse par lésion et par organe

Analyse des concordances et discordances par organe :

Organes	Lésions concordantes	Lésions discordantes	Vérification des lésions discordantes		
			TEP VP	TEP FN	Non confirmé (vu uniquement en TEP)
Foie	88	9	1	3	5
Ganglions	29	17	6	1	10
Pancréas	16	11	2	1	8
Tube digestif	5	8	4	0	4
Péritoine	2	10	3	0	7
Os	13	4	3	0	1
Rectum	1	0	0	0	0
Total	153	59	19	5	35

VP = vrai positif, FN = faux négatif

Tableau IX : Comparaison par organe des lésions concordantes et discordantes détectées par la TEP au DOTANOC et le bilan d'imagerie conventionnel incluant l'IRM

Nombre de lésions confirmées :

Sur les 45 patients explorés, 183 lésions (78,9%) ont été confirmées par l'étalon de vérité comme des lésions de TNE-GEP (en considérant un maximum de 5 lésions par organe), soit une moyenne de 4,1 lésions par patient. Les différents examens ont mis en évidence :

- 168 lésions pour la TEP au DOTANOC,
- 154 lésions pour l'ensemble du bilan conventionnel, incluant l'IRM,
- 137 lésions pour la TDM,
- 106 lésions pour l'Octreoscan[®],

La répartition des lésions suivant les organes est décrite dans le tableau suivant :

Sensibilité (en %)	Total lésions	Pancréas	Tube digestif	Rectum	Ganglions	Foie	Os	Péritoine
Nombre lésions	183	19	9	1	37	91	21	5
DOTANOC	168 (91,8)	18 (94,4)	9 (100)	1 (100)	31 (83,8)	88 (96,7)	16 (76,2)	5 (100)
TDM	137 (74,9)	16 (84,2)	5 (55,6)	1 (100)	24 (64,9)	85 (93,4)	5 (23,8)	1 (20)
Octreoscan[®]	106 (57,9)	8 (42,1)	3 (33,3)	0 (0)	21 (56,8)	60 (65,9)	13 (61,9)	1 (20)
IRM	52	11	1	NA	7	33	NA	NA
Imagerie conventionnelle	153 (83,6)	16 (84,2)	5 (55,6)	1 (100)	26 (70,3)	90 (98,9)	13 (61,9)	2 (40)

Tableau X : Description des lésions confirmées par modalité d'imagerie et par organe (avec pourcentages entre parenthèses)

La sensibilité globale de la TEP au DOTANOC était significativement supérieure à celle de l'ensemble du bilan conventionnel, respectivement à 91,8 % contre 83,6 % ($p = 0,02$). La seconde modalité d'imagerie en termes de sensibilité globale était le scanner à 74,9 %, suivie par l'Octréoscan® à 57,9 %.

Pour la sensibilité par organe, la TEP au DOTANOC était la modalité la plus sensible pour chaque atteinte d'organe. Le scanner était performant pour la recherche de lésions hépatiques et pancréatiques (respectivement 93,4 % et 84,2 %), et avait une sensibilité plus faible pour l'atteinte ganglionnaire, du tube digestif, du péritoine et de l'os (respectivement 64,9 %, 55,6 %, 20 % et 23,8 %). L'Octréoscan® était moins performant que le scanner pour l'ensemble des atteintes d'organes, excepté pour les lésions osseuses (respectivement 61,9 % contre 23,8 %). Pour le rectum, seule une lésion a été confirmée par la TEP et le scanner.

La TEP au DOTANOC a mis en évidence 19 lésions additionnelles (confirmées) par rapport au bilan conventionnel :

- 1 lésion hépatique chez 1 patient présentant une suspicion de récurrence de TNE du pancréas,
- 6 lésions ganglionnaires décrites lors du bilan extension initial (3 patients) ou de récurrence (1 patient) de TNE du grêle,
- 2 lésions pancréatiques chez 1 patient présentant un SZE et chez 1 patient présentant des métastases hépatiques de primitif inconnu,
- 4 lésions du tube digestif dont 2 lésions duodénales chez 2 patients présentant un SZE et 2 du grêle chez 2 patients présentant une TNE de primitif inconnu avec des localisations ganglionnaires ou hépatiques,
- 3 lésions de carcinose chez 1 patient présentant une suspicion de récurrence d'une TNE du grêle,
- 3 lésions osseuses chez 2 patients présentant une suspicion de récurrence d'une TNE du grêle ou une progression d'une TNE de primitif inconnu avec atteinte hépatique.

Les figures suivantes illustrent des lésions mises en évidence uniquement sur la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC :

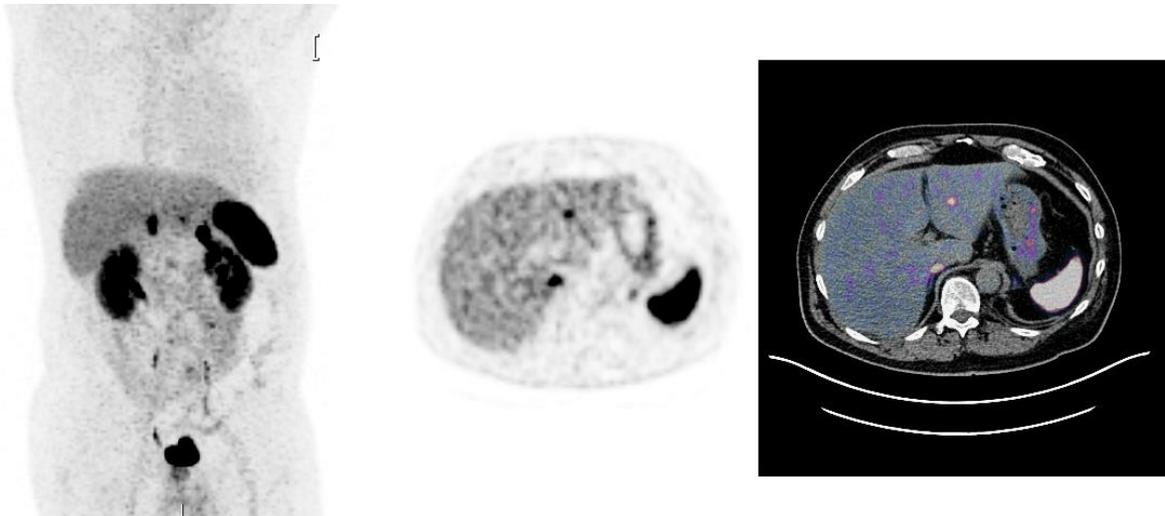


Figure 11 : Découverte d'une lésion du foie gauche à la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC chez un patient avec TNE du pancréas, non visualisée sur l'ensemble du bilan conventionnel et confirmée par la TEP à la DOPA

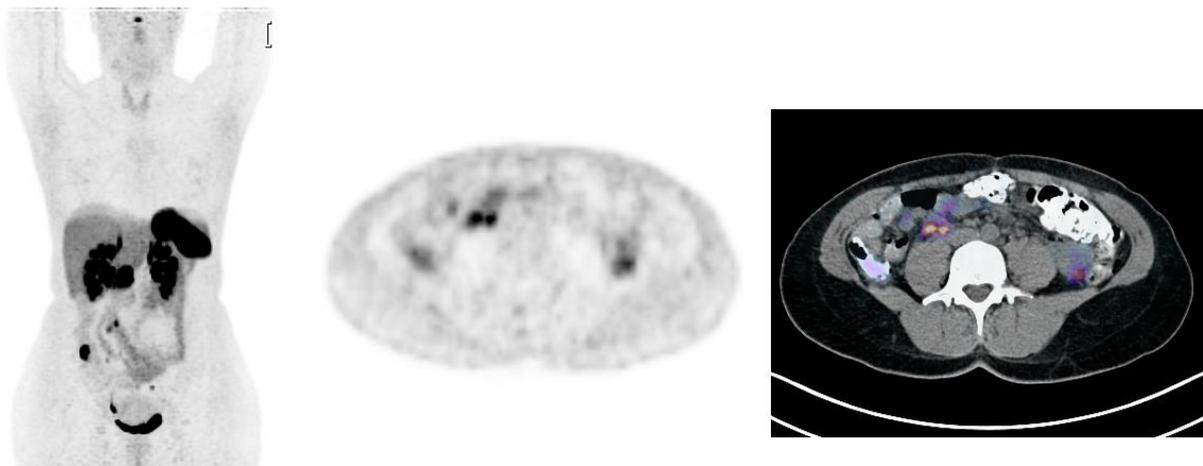


Figure 12 : Mise en évidence de 3 adénopathies à la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC chez un patient présentant une TNE iléale, non visualisées sur l'ensemble du bilan conventionnel et confirmées à la chirurgie

E. Comparaison des examens diagnostiques chez les patients ayant bénéficié d'une IRM

Vingt-trois patients ont été explorés par IRM : 13 pour évaluation ou recherche de lésions hépatiques, 8 pour évaluation ou recherche de lésions primitives gastro-pancréatiques et 2 par entéro-IRM pour recherche de lésion primitive et suspicion de récurrence.

Soixante-six lésions ont été confirmées par l'étalon de vérité (maximum de 5 lésions par organe), soit une moyenne de 2,9 lésions par patient. Les différents examens ont mis en évidence :

- 60 lésions pour la TEP au DOTANOC,
- 57 lésions pour la TDM,
- 32 lésions pour l'Octreoscan,
- 52 lésions pour l'IRM.

L'IRM a détecté 3 lésions hépatiques supplémentaires, comparativement à la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC, chez un patient traité par somatuline LP tous les 14 jours, également retrouvées par le scanner.

La TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC a détecté 11 lésions supplémentaires (9 patients) comparativement à l'IRM. Deux lésions pancréatiques chez 1 patient présentant un SZE et 1 patient un glucagonome multifocale. Deux lésions duodénales chez 2 patients présentant un SZE. Une lésion du grêle chez 1 patient présentant une TNE métastatique hépatique de primitif inconnu. Deux lésions ganglionnaires chez 1 patient en bilan initial d'une TNE iléale et 1 patient avec des métastases hépatiques d'une TNE iléale. Quatre lésions hépatiques chez 1 patient présentant une récurrence d'une TNE pancréatique, 1 patient avec une TNE pancréatique métastatique au foie (2 lésions) et 1 patient en évolution hépatique d'une TNE du grêle.

L'IRM a mis en évidence par rapport aux TDM et à l'Octreoscan® 1 lésion pancréatique chez un patient présentant des localisations hépatiques d'une TNE de primitif inconnu, détecté également par la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC.

L'IRM n'a pas retrouvé de lésion hépatique supplémentaire en comparaison avec le scanner.

La répartition des lésions suivant les organes est décrite dans le tableau suivant :

Sensibilité (en %)	Total lésions	Pancréas	Tube digestif	Ganglion	Foie
Nombre lésions	66	13	4	12	37
DOTANOC	60 (90,9)	13 (100)	4 (100)	9 (75)	34 (91,9)
TDM	57 (86,4)	11 (84,6)	2 (50)	8 (66,7)	36 (97,3)
Octreoscan®	32 (48,5)	5 (38,5)	1 (25)	5 (41,7)	21 (56,8)
IRM	52 (78,8)	11 (84,6)	1 (25)	7 (58,3)	33 (89,2)
Imagerie conventionnelle (incluant l'IRM)	58 (87,9)	12 (92,3)	2 (50)	8 (66,7)	36 (97,3)

Tableau XI : Description des lésions confirmées par organe des patients ayant bénéficié d'une IRM (avec pourcentages entre parenthèses)

F. Recherche de tumeur primitive inconnue

A l'inclusion, 10 patients avaient une TNE d'origine inconnue et pour 8 d'entre eux l'examen était demandé spécifiquement dans cette indication. Six étaient métastatiques initialement avec 4 atteintes hépatiques, 1 ganglionnaire et 1 associée. A l'issue de l'analyse, la tumeur primitive est demeurée inconnue chez 2 patients, dont 1 patient complètement négatif sur l'ensemble des explorations et 1 patient avec une atteinte métastatique disséminée. Chez les 8 autres patients, la tumeur primitive a été confirmée dans 7 cas et était pancréatique pour 4 et grêlique pour 3, toutes détectées par la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC. Le dernier patient avait une lésion pancréatique sur la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC mais non confirmée à ce jour comme étant une lésion de TNE.

Le scanner a retrouvé 1 primitif pancréatique et 1 primitif du grêle.

L'Octréoscan® a mis en évidence 1 primitif du pancréas (vu également par le scanner).

L'IRM a retrouvé 1 primitif pancréatique (vu uniquement sur la TEP au DOTANOC).

Sensibilité (%)	Total primitif	Pancréas	Grêle
Nombre lésions	10	4	3
DOTANOC	7	4	3
TDM	2	1	1
Octreoscan®	1	1	0
Imagerie conventionnelle (incluant IRM)	3	2	1

Tableau XII : Description des performances de chaque modalité d'imagerie pour la détection de tumeurs primitives inconnues

Les figures 13 et 14 illustrent des patients pour lesquelles la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC est la seule modalité d'imagerie à avoir retrouvé la lésion primitive, confirmée par l'analyse histologique.

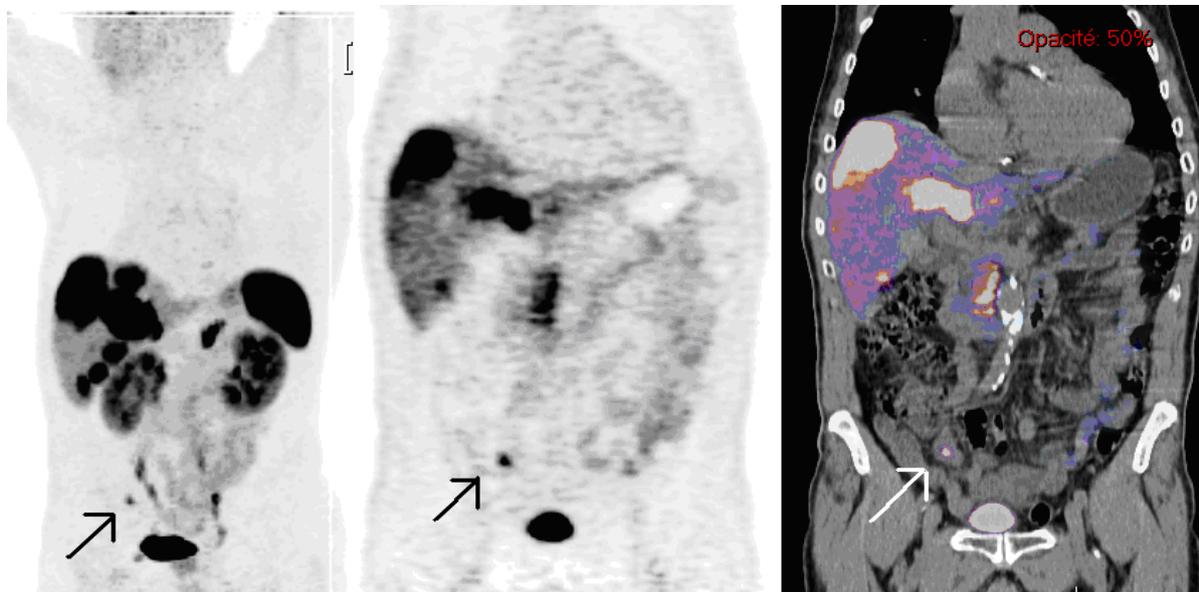


Figure 13 : Découverte sur la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC d'un primitif iléal d'une TNE grade 2 avec métastases hépatiques

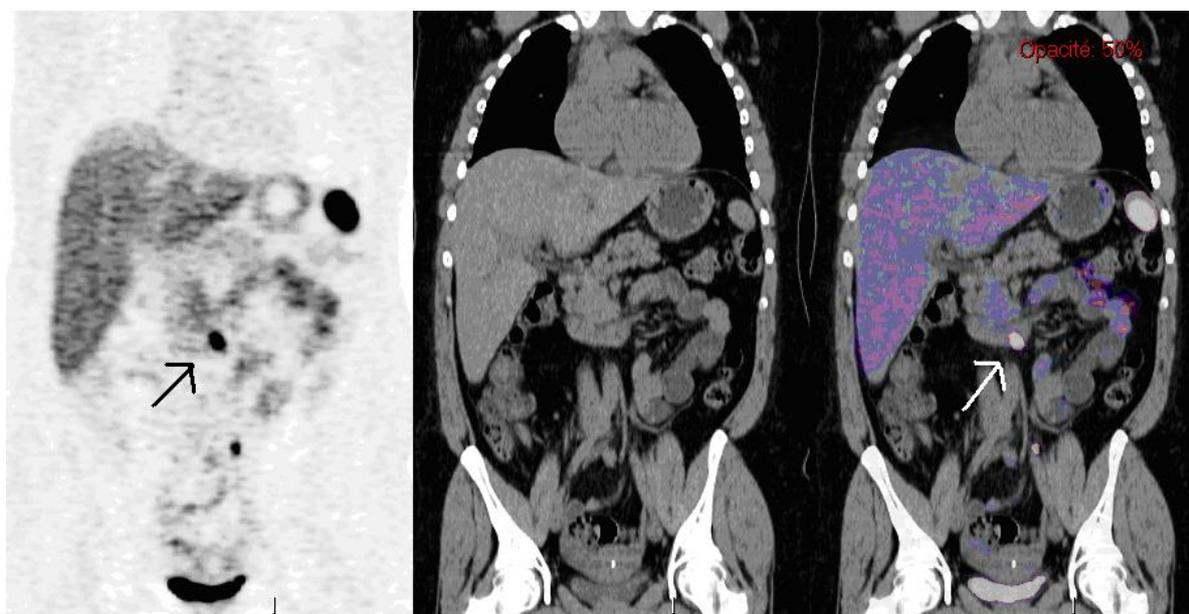


Figure 14 : Découverte sur la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC d'un gastrinome du 3^e duodénum chez un patient ayant un bilan d'imagerie conventionnel négatif, y compris écho-endoscopique

G. Description des faux négatifs

Quinze lésions confirmées de TNE-GEP chez 5 patients n'ont pas été détectées par la TEP au DOTANOC, dont 5 étaient détectées par d'autres modalités d'imagerie du bilan conventionnel.

Cinq ganglions (3 patients) ont été mis en évidence uniquement sur l'histologie post-opératoire, négatifs sur toutes les imageries.

Un insulinome pancréatique (1 patient) était détecté uniquement par le scanner.

Enfin 1 lésion ganglionnaire, 3 lésions hépatiques et 5 lésions osseuses (1 patient) n'ont pas été détectées par la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC chez un patient porteur d'une TNE du grêle sécrétante polymétastatique traitée par injections de somatuline LP tous les 14 jours (les lésions osseuses étaient visualisées par la TEP à la DOPA uniquement).

H. Description des faux positifs

Neuf lésions ont été décrites à tort comme des lésions de TNE-GEP, dont 6 par le scanner (4 patients), 2 par l'Octréoscan® (2 patients), 4 par la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC (2 patients) :

- 3 lésions ganglionnaires à la TDM et faiblement hyperfixantes à la TEP au DOTANOC chez un patient présentant un lymphome folliculaire,
- 1 lésion semblant péritonéale à l'Octréoscan® et à la TEP au DOTANOC, en regard d'un foyer de splénose sur l'imagerie morphologique,
- 1 lésion pancréatique douteuse à l'Octréoscan®, non retrouvée sur aucune autre exploration,

- 1 lésion pancréatique à la TDM correspondant à un cystadénome séreux, négative sur l'Octréoscan® et la TEP au DOTANOC,
- 1 lésion du grêle à la TDM, avec biopsie en faveur d'une maladie inflammatoire de l'intestin, négative sur l'Octréoscan® et la TEP au DOTANOC,
- 1 lésion hépatique à la TDM, avec biopsie en faveur d'un adénome stéatosique, négative sur l'Octréoscan® et la TEP au DOTANOC.

I. Etude des SUV max des lésions de TNE-GEP

Analyse en fonction du Ki-67 ou du grade de différenciation maximal par patient d'après les données histologiques de la tumeur primitive ou des métastases (n= 34) :

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation significative entre les valeurs des SUV max par patient et les Ki-67 maximaux des patients présentant des lésions de TNE-GEP ($p = 0,61$).

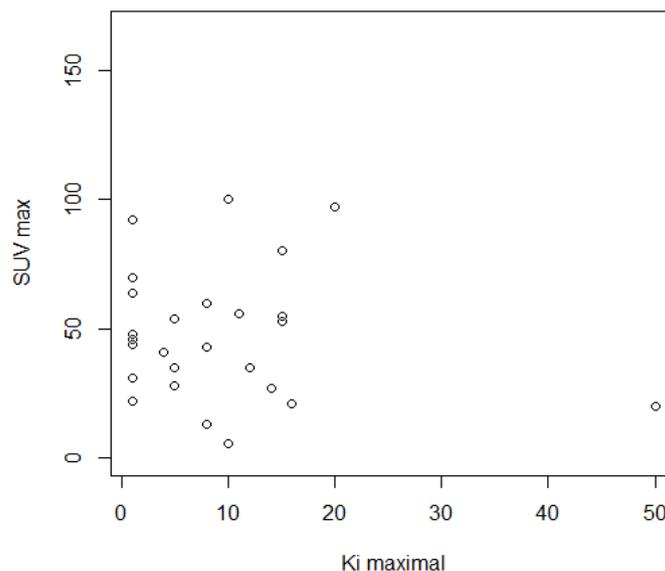


Figure 15 : SUV max des lésions suivant les Ki-67 maximaux des patients (après exclusion d'une lésion ayant une SUV max de 292)

La moyenne des SUV max par patient n'était pas significativement différente selon le grade 1 (n = 10) ou le grade 2 (n = 20), respectivement à 47,2 versus 54,78 (p = 0,45). Les valeurs médianes (en gras) avec les interquartiles (extrémités de la boîte) suivant le grade sont représentées sur la figure suivante :

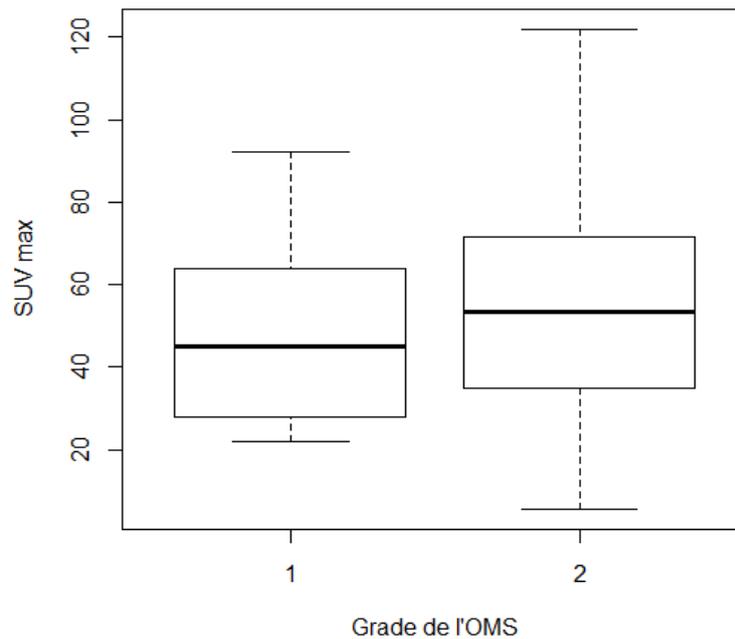


Figure 16 : Description des SUV max suivant le grade de l'OMS

Analyse en fonction de la localisation primitive ou secondaire :

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les moyennes des SUV max des lésions primitives (n = 22) et métastatiques (n = 27), respectivement à 38,86 versus 51,84 (p = 0,16).

Les valeurs médianes (en gras) avec les interquartiles (extrémités de la boîte) suivant la localisation primitive ou métastatique des lésions sont représentées sur la figure suivante :

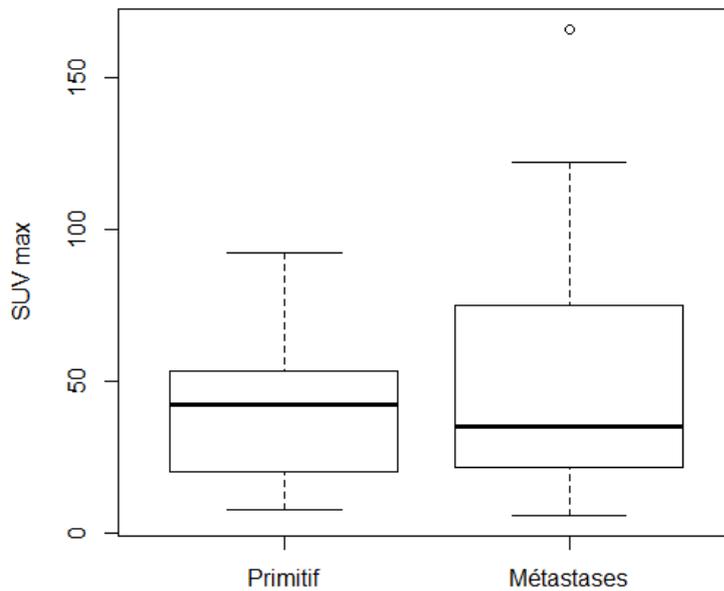


Figure 17 : Description des SUV max suivant la localisation primitive ou métastatique

Analyse en fonction de l'atteinte d'organe :

Les valeurs moyennes des SUV max et les valeurs extrêmes des lésions suivant l'atteinte d'organe étaient :

- 51 [8,3-92] pour le pancréas (n = 13)
- 48 [10,3-166] pour l'os (n = 4)
- 39 [10-46] pour le grêle (n = 6)
- 31 [8-92] pour les ganglions (n = 12)
- 29,5 [5,5-122] pour le foie (n = 24)
- 28,5 [22-35] pour le duodénum (n = 2)
- 28 [22-29] pour le péritoine (n = 3)

Les valeurs médianes (en gras) avec les interquartiles (extrémités de la boîte) suivant l'atteinte d'organe sont représentées sur la figure suivante :

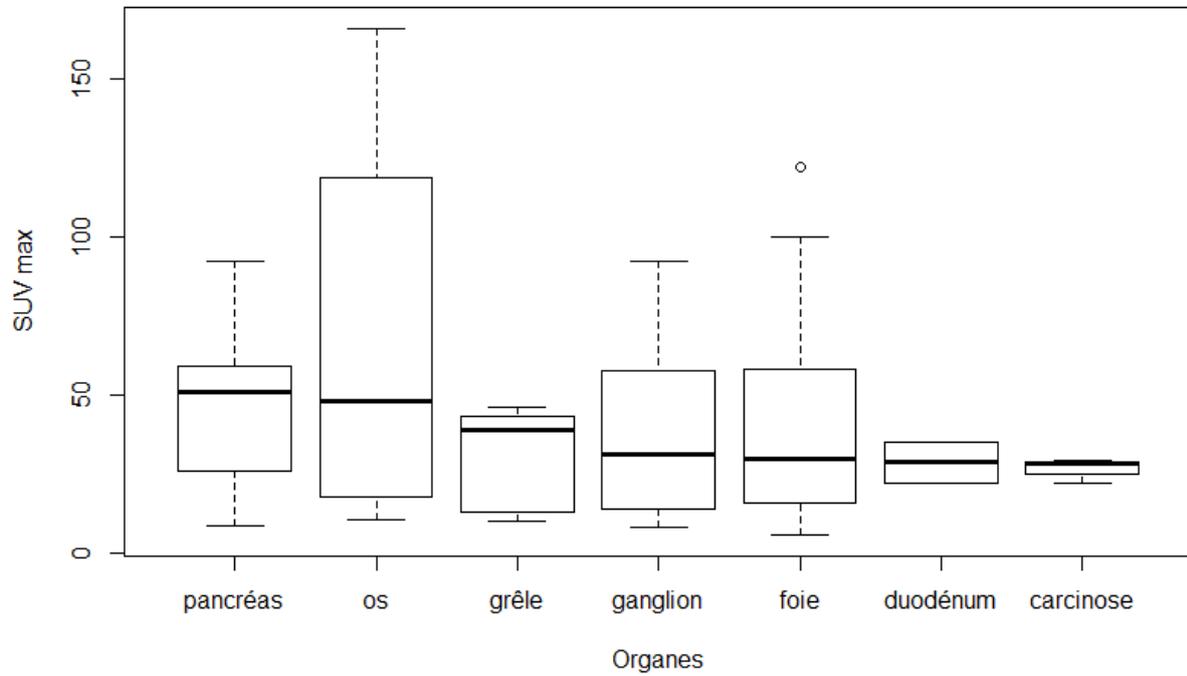


Figure 18 : Description des SUV max suivant l'atteinte d'organe

J. Impact de la TEP/TDM au ⁶⁸Ga-DOTANOC sur la prise en charge thérapeutique des patients

L'attitude thérapeutique initialement prévue avant la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC était :

- traitement par analogues froids de la somatostatine chez 6 patients : seul (n = 5) ou associé à une chimio-embolisation hépatique (n = 1),
- chimiothérapie seule chez 5 patients,
- radiothérapie métabolique seule chez 2 patients,
- chirurgie chez 23 patients : seule (n = 19), associée à une chimio-embolisation hépatique (n = 2), à de la radiothérapie métabolique (n = 1) et à des analogues froids de la somatostatine (n = 1),
- chimio-embolisation hépatique seule chez 1 patient,
- radiofréquence hépatique seule chez 1 patient,
- surveillance simple chez 7 patients,

L'attitude thérapeutique après la TEP a pu être évaluée chez 43 des 45 patients. La TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC a entraîné une modification intermodalité (considérée comme majeure) de prise en charge thérapeutique chez 9 des 43 patients (20,9%) :

- La chirurgie a été abandonnée chez 6 patients au profit d'une surveillance (n = 4) du fait de l'absence de confirmation des lésions à opérer chez 2 patients ou devant la découverte d'une atteinte plurifocale hépatique chez 1 patient et plurifocale pancréatique chez 1 patient. La chirurgie a été remplacée par un traitement par analogue

froid de la somatostatine chez 2 patients du fait de la découverte d'une atteinte disséminée au foie, aux ganglions et au péritoine ;

- Deux patients ont bénéficié de l'exérèse chirurgicale d'une tumeur primitive du grêle et du duodénum alors qu'ils devaient bénéficier d'une chimio-embolisation hépatique seule ou d'une surveillance ;
- La surveillance a été arrêtée chez un patient opéré d'une la TNE grade 1 du rectum avec un bilan d'imagerie normal.

La TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC a également changé la prise en charge thérapeutique au sein d'une même modalité (considérée comme mineure) chez 9 des 43 patients (20,9 %) :

- L'acte chirurgical a été modifié chez 3 patients avec découverte d'une double localisation tumorale pancréatique et duodénale chez un patient présentant un SZE, la réalisation d'un curage et d'une exploration péritonéale permettant l'exérèse d'une lésion de carcinose du fait de la découverte d'une atteinte ganglionnaire et péritonéale d'une TNE du grêle et l'absence de réalisation de curage chez un patient présentant un insulinome pancréatique sans autre lésion sur le bilan ;
- La surveillance a été modifiée chez 5 patients, avec réalisation d'examens supplémentaires devant la suspicion de nouvelles atteintes d'organe : 1 IRM hépatique (1 patient) et 2 IRM pelvi-rachidiennes (2 patients) ou la réalisation d'une surveillance plus rapprochée devant la description d'une lésion pancréatique supplémentaire non confirmée chez un patient. Enfin 1 patient présentant une TNE du rectum non complètement réséquée sera suivi par endoscopie basse ;

- Un patient devant bénéficier d'une chimiothérapie a finalement reçu une thérapie ciblée par sunitinib devant la progression sous chimiothérapie de lésions hépatiques d'une TNE pancréatique.

Des examens complémentaires pour confirmer des anomalies spécifiquement détectées en TEP ont été réalisés chez 12 des 45 patients (26,7 %) avec : une IRM (n = 5), une échocardiographie haute (n = 1), une endoscopie basse (n = 2), une échographie de contraste (n = 1), une TEP à la DOPA (n = 2) et une ponction thyroïdienne (n = 1). D'après les cliniciens prescripteurs ces examens ont été profitables aux patients dans 83,3 % des cas (10/12).

K. Tolérance du ^{68}Ga -DOTANOC

Sur 43 des 45 patients, aucun effet indésirable au décours de la perfusion ou dans les 2 premières heures post-injection du ^{68}Ga -DOTANOC n'a été noté. Deux patients ont présenté des hypoglycémies légères, dont un patient présentant un insulinome pancréatique, et un patient diabétique insulino-requérant n'ayant pas adapté son schéma d'insuline avant la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC. L'imputabilité du ^{68}Ga -DOTANOC n'a pas été retenue chez ces 2 patients.

IV. Discussion

La scintigraphie à l'Octréoscan® est depuis la fin des années 80 considérée comme un examen de référence dans le bilan des TNE-GEP. Cependant les performances de cet examen sont limitées par une faible résolution spatiale et une affinité moindre pour les récepteurs à la somatostatine, limitant les capacités de détection des petites lésions. Il existe un développement important des analogues de la somatostatine marqués au gallium 68 pour la TEP à l'étranger ces dernières années, se substituant parfois, du fait de la supériorité diagnostique constatée, à la scintigraphie à l'Octréoscan®. Néanmoins les données de la littérature sont incomplètes avec finalement peu d'études prospectives comparant la TEP aux autres procédures d'imagerie conventionnelle. L'objectif du protocole de recherche clinique est d'évaluer l'apport de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC comparativement au bilan d'imagerie actuellement préconisé dans l'exploration des TNE-GEP (scintigraphie à l'Octréoscan® avec TEMP/TDM, le scanner 4 phases et parfois l'IRM selon l'atteinte d'organe).

L'analyse préliminaire des 45 premiers patients retrouve une sensibilité globale par lésions de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC de 91,8 %, significativement supérieure à celle de l'ensemble du bilan conventionnel à 83,6 %. D'autres études avaient démontré la supériorité des analogues TEP marqués au gallium de la somatostatine. Gabriel et al. (55) et Buchmann et al. (56) en 2007 ont comparé prospectivement chez 84 et 27 patients la TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC à la scintigraphie au ^{99m}Tc-HYNIC-TOC ou à l'¹¹¹In-DOTATOC (sensibilité respectivement à 97 % contre 52 %) et à la scintigraphie à l'Octréoscan® (avec respectivement plus de 279 lésions détectées contre au moins 157 lésions). Comparativement à notre série, les populations de TNE étudiées étaient plus hétérogènes regroupant des TNE digestives, pulmonaires et quelques paragangliomes. De plus, les acquisitions tomographiques des scintigraphies étaient réalisées sans couplage au scanner. Nous avons démontré que cette supériorité en termes de sensibilité de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC persistait,

même après optimisation de la scintigraphie à l'Octréoscan® par une acquisition TEMP/TDM corps entier. La scintigraphie à l'Octréoscan® ne montrait pas de lésion supplémentaire par rapport à la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC. En l'absence de confirmation histologique de la totalité des lésions supplémentaires détectées par la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC, cela n'étant pas techniquement et éthiquement réalisable, il est vraisemblable que l'écart de performance soit encore sous-évalué.

Les données sur la comparaison de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC aux autres procédures d'imagerie sont moins nombreuses dans la littérature. Naswa et al. (57) ont montré prospectivement une supériorité de la TEP dans les TNE-GEP par rapport à l'imagerie morphologique seule chez 109 patients avec des sensibilités du même ordre que dans notre analyse respectivement à 78,3 % contre 63,8 % pour les lésions primitives et à 97,4 % contre 81,8 % pour les lésions métastatiques. Krausz et al. (61) ont retrouvé une supériorité de la TEP dans les TNE-GEP par rapport à l'Octréoscan® chez 19 patients, avec plus de régions pathologiques détectées et confirmées par le bilan morphologique, respectivement à 15 contre 4. Notre analyse est à notre connaissance la première à montrer la supériorité de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC en comparaison à l'ensemble du bilan conventionnel comprenant l'imagerie fonctionnelle et morphologique (intégrant pour certains patients les données de l'IRM). Il semble envisageable de privilégier la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC par rapport à l'Octréoscan® pour l'évaluation des TNE-GEP, quand ce traceur sera autorisé pour une utilisation en routine en France.

Ces excellentes performances diagnostiques s'expliquent par la meilleure résolution spatiale de la TEP par rapport à la scintigraphie, et une meilleure affinité du ⁶⁸Ga-DOTANOC pour les sous-types 2, 3 et 5 des récepteurs à la somatostatine en comparaison à l'Octréoscan®. Peu de données existent sur la comparaison des analogues de la somatostatine marqués au gallium 68 entre eux. Kabasakal et al. (62) ont retrouvé des performances similaires des examens TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC et ⁶⁸Ga-DOTATATE, alors que Wild et al. (63) rapportaient une supériorité du ⁶⁸Ga-

DOTANOC chez des patients atteints de TNE-GEP, avec des sensibilités par lésion à 93,5 % pour le ⁶⁸Ga-DOTANOC contre 85,5 % pour le ⁶⁸Ga-DOTATATE (p = 0,005). Poeppel et al. (64) n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC et au ⁶⁸Ga-DOTATATE chez 40 patients présentant des TNE métastatiques.

Dans notre analyse, la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC s'est révélée la modalité la plus performante pour la détection des tumeurs primitives inconnues, avec sur les 7 lésions primitives identifiées, 4 uniquement détectées par la TEP. Prasad et al. (65) ont retrouvé dans une étude prospective chez 59 patients une sensibilité de 59 % de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC, en comparaison à 20 % pour le scanner seul (après relecture secondaire orientée par les données de la TEP), l'Octréoscan® n'était pas réalisé. Naswa et al. (6) ont montré une sensibilité similaire à 60 % pour la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC chez des patients sans anomalie au bilan morphologique. Les tumeurs primitives retrouvées dans les études étaient indifféremment des lésions du grêle ou du pancréas.

La TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC s'est avérée globalement plus performante que le scanner ou l'Octréoscan® pour la détection de chaque atteinte d'organe. Le nombre de lésions détectées était similaire sur le foie (en considérant un maximum de 5 lésions par organe). Il existait une supériorité de la TEP pour l'atteinte ganglionnaire, du tube digestif, du péritoine et de l'os. Le scanner s'est montré plus performant que l'Octréoscan® pour l'ensemble des organes, excepté l'atteinte osseuse, qui demeure un avantage de l'imagerie fonctionnelle en corps entier. Ces données sont concordantes avec l'étude de Naswa et al. qui retrouvaient la supériorité de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC pour l'ensemble des atteintes d'organe en comparaison au bilan conventionnel incluant le scanner et parfois l'IRM, sauf pour les lésions hépatiques où les techniques avaient des performances similaires (57). L'absence de différence de sensibilité de détection des lésions hépatiques mériterait d'être confirmée sur une étude ne restreignant pas le nombre maximal de lésion à 5.

Pour l'étude du pancréas, la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC retrouvait 2 lésions supplémentaires par rapport au scanner et à l'IRM. En comparaison au scanner, l'IRM a permis la détection d'une lésion pancréatique supplémentaire, mais a été moins performante pour les lésions hépatiques. Schmid-Tannwald et al. avaient également retrouvé une meilleure sensibilité de la TEP au ^{68}Ga -DOTATATE en comparaison à l'IRM comprenant des séquences de diffusion chez 18 patients avec 23 lésions pancréatiques, respectivement à 65,2 % contre 100 % (66). Pour les lésions osseuses, Ambrosini et al. (67) ont décrit la supériorité de la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC comparativement au scanner sur une étude rétrospective chez 223 patients (246 lésions), avec des sensibilités respectivement à 100 % et 80 %.

Dans l'analyse préliminaire, l'examen TEP n'a pas détecté 15 lésions confirmées (5 patients) par l'étalon de vérité comme des lésions de TNE-GEP, dont seulement 5 lésions (2 patients) ont été mises en évidence par le bilan d'imagerie conventionnelle. Cinq lésions ganglionnaires (3 patients) étaient retrouvées uniquement sur l'histologie. Un autre faux négatif correspondait à un insulinome pancréatique découvert au scanner. Ces tumeurs sont connues pour leur expression inconstante des récepteurs de la somatostatine. Sharma et al. dans une étude rétrospective chez 35 patients ont montré une sensibilité de seulement 25,8 % de la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC pour la détection des insulinomes (68). Un patient présentant des injections répétées de somatuline tous les 14 jours avait des lésions très faiblement fixantes à la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC, avec des faux négatifs sur 1 lésion ganglionnaire et 3 lésions hépatiques vues au scanner, et 5 lésions osseuses vues à la TEP à la DOPA. L'hypothèse d'une saturation des récepteurs à la somatostatine par les analogues froids de la somatostatine semble probable, même si elle reste discutée dans la littérature, expliquant la visualisation partielle et peu intense des lésions sur la TEP au DOTANOC.

Quatre lésions à la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC étaient des faux positifs, avec 3 lésions ganglionnaires modérément fixantes chez un patient atteint d'un lymphome

folliculaire. Ces tumeurs peuvent surexprimer les récepteurs à la somatostatine et apparaître hyperfixantes sur l'imagerie fonctionnelle aux analogues de la somatostatine (69). Un patient aux antécédents de splénectomie a présenté 1 lésion abdominale antérieure intensément hyperfixante à la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC et à l'Octréoscan®, correspondant à un foyer de splénose. Du fait de l'importante concentration en récepteurs de la somatostatine de la rate, ces lésions peuvent apparaître intensément hyperfixantes (70). L'apport complémentaire de l'imagerie morphologique par scanner ou IRM permet de pallier à ces éventuels faux positifs.

Une corrélation entre les valeurs de SUV max et différents paramètres liés aux caractéristiques tumorales a été recherchée. Nous n'avons pas mis en évidence d'impact de la localisation de la tumeur primitive, du grade histo-pronostique, du Ki-67 sur la valeur de la SUV max des patients, indiquant la performance similaire de l'examen pour l'exploration de l'ensemble des TNE-GEP différenciées. L'organe possédant les lésions les plus intensément hyperfixantes était le pancréas avec une médiane des SUV max à 51. En effet, l'expression des récepteurs à la somatostatine apparaît plus importante dans les TNE pancréatiques que gastro-intestinales. O'Toole et al. (71) ont montré chez 19 patients atteints de TNE pancréatique et 16 patients de TNE de l'intestin moyen que le degré d'expression des récepteurs 2, 3 et 5 était en moyenne respectivement 3 fois, 10 fois et 4 fois plus élevé dans les TNE pancréatiques.

Il a été montré que la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC détectait plus de lésions de TNE-GEP que le bilan d'imagerie conventionnelle. La détection de ces lésions supplémentaires conduit à des modifications de la prise en charge thérapeutique des patients, avec un impact significatif dans 41,9 % des cas, comprenant pour la moitié des changements thérapeutiques considérés comme majeurs. D'autres études ont évalué rétrospectivement l'impact thérapeutique des analogues TEP de la somatostatine sur des populations présentant des TNE hétérogènes. Ambrosini et al. (5), chez 90 patients, ont retrouvé une modification par la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC de

la prise en charge ou de l'extension de 55,5 % des patients. Etait inclus dans l'impact thérapeutique, l'initiation ou la poursuite d'un traitement par analogue froid ou marqué de la somatostatine (37,8%) en fonction de l'expression des récepteurs de la somatostatine, chez des patients qui n'étaient pas explorés par l'Octréoscan®. L'impact thérapeutique élevé de cette étude provient en grande partie de l'utilisation de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC comme marqueur in vivo de l'expression des récepteurs à la somatostatine des tumeurs des patients, conduisant à l'initiation d'un traitement par analogue froid ou radiomarqué de somatostatine. Ruf et al. (72) ont retrouvé un impact chez 24 des 64 patients (38%) ayant eu une TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC avec principalement l'initiation d'une chirurgie de lésions nouvellement découvertes ou d'une chimiothérapie devant la constatation d'une progression. D'autres études ont montré par Hofman et al. (73) un impact élevé de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTATATE dans les TNE en comparaison au bilan conventionnel (changements intermodalités) dans 47 % des patients et Frilling et al. (74) de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC avec une modification de la prise en charge de 59,6 % en comparaison au scanner et à l'IRM. Ces impacts variables sur la prise en charge des patients s'expliquent par l'hétérogénéité des populations étudiées et des thérapeutiques disponibles. En France, l'absence d'AMM et de disponibilité des radiothérapies métaboliques par analogues marqués de la somatostatine fait probablement sous-estimé l'impact potentiel de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC dans notre analyse.

CONCLUSION

Notre analyse a confirmé la supériorité de la TEP/TDM des récepteurs à la somatostatine au ^{68}Ga -DOTANOC pour la détection des lésions de TNE-GEP pour le bilan d'extension, la recherche de récurrence ou de tumeur primitive d'origine inconnue, par rapport au bilan d'imagerie conventionnelle comprenant une scintigraphie à l'Octréoscan[®], un scanner multi-phase et éventuellement une IRM. La TEP au ^{68}Ga -DOTANOC était la modalité d'imagerie la plus performante pour la détection de chaque atteinte d'organe, excepté le foie où les performances étaient similaires au scanner et à l'IRM (en considérant un maximum de 5 lésions par organe). L'Octréoscan[®] était l'examen le moins performant, même optimisé par une acquisition TEMP/TDM TAP, détectant uniquement quelques lésions osseuses supplémentaires par rapport au scanner (également détectées par la TEP au ^{68}Ga -DOTANOC). La détection de lésions supplémentaires se traduit par un impact sur la prise en charge thérapeutique de plus de 40 % des patients explorés, évalué comme majeur dans la moitié des cas. L'imagerie morphologique apparaît complémentaire, permettant de détecter des TNE pouvant ne pas surexprimer les récepteurs à la somatostatine, comme les insulinomes.

ANNEXES

Annexe 1 : Technique de la scintigraphie à l'Octréoscan®

La scintigraphie au pentétréotide marqué à l'indium 111 a été réalisée par les centres participants sur une gamma caméra hybride. Les patients ont bénéficié d'un régime sans résidu les 2 jours précédents l'injection. Un laxatif a été prescrit (colopeg, 1 sachet) et était pris dans la soirée suivant l'injection d'environ 150 MBq d'¹¹¹In-pentétréotide. L'examen était réalisé non à jeun. Un balayage du corps entier avec une vitesse de 10 centimètres par minute a été enregistré 4 et 24 heures après l'injection, après miction du patient.

Une tomoscintigraphie couplée au scanner (TEMP/TDM) du thorax, de l'abdomen et du pelvis a été réalisée à 24h avec un temps d'acquisition de 40 secondes par pas, les bras au-dessus de la tête. Ces images ont été couplées à un scanner, pour la correction de l'atténuation et le repérage anatomique des lésions détectées. Il n'a pas été injecté de produit de contraste iodé.

L'interprétation de l'examen tenait compte de la biodistribution normale du traceur. Celle-ci montre une activité prédominant au niveau des reins, des voies urinaires, du foie et de la rate. Une fixation physiologique de l'uncus pancréatique est fréquemment observée. Tous les foyers pathologiques de fixation ont été décrits en précisant leur localisation, leur nombre et leur intensité.

Annexe 2 : Technique du scanner

L'acquisition TDM était systématiquement thoraco-abdomino-pelvienne, avec plusieurs temps obligatoires :

- Sans injection centré sur la région d'intérêt,
- Avec injection :
 - temps artériel précoce (30 secondes) centré sur la région d'intérêt,
 - temps portal (70 secondes) des coupes diaphragmatiques à la symphyse pubienne,
 - temps tardif (3 minutes) centré sur la région d'intérêt.

Les coupes acquises étaient fines (1,25 à 2mm) afin de permettre des reconstructions ultérieures multi-planaires coronales ou sagittales.

Annexe 3 : Technique de l'IRM

L'IRM était réalisée de manière facultative dans notre protocole, afin d'explorer le foie ou pancréas, selon les atteintes connues ou recherchées :

- Avant injection :
 - Séquence axiale T2, sans et avec saturation des graisses, 2D (et 3D si possible)
 - Séquence axiale en T1 IP-OP
 - Séquence de diffusion b0, b50, b400 et b800
- Après injection : séquence axiale T1 3D avec saturation des graisses et injection Gadolinium, avec acquisitions à 30 secondes, 70 secondes, 3 minutes.

Annexe 4 : Technique de l'échoendoscopie

L'examen est réalisé après information du patient ayant eu une consultation anesthésique préalable. Le patient était à jeun depuis 12 heures. Après une anesthésie générale légère, le patient était positionné en décubitus latéral gauche. L'endoscopie première repèrerait les lésions éventuelles à l'aide de l'appareil d'échoendoscopie, puis passage en mode échographique.

L'examen est réalisé au retour de la sonde, avec une durée moyenne de 30 minutes. L'estomac, le pancréas et le duodénum étaient visualisés, avec recherche de nodules (avec mesure de la taille), en précisant leur localisation. Les autres anomalies recherchées étaient :

- une atrophie du parenchyme pancréatique et des calcifications,
- une dilatation des canaux pancréatiques secondaires ou du canal principal.

En cas de lésion suspecte, une ponction sous échoendoscopie à l'aide d'un appareil linéaire, à la recherche de critères histologiques de malignité, était réalisée dans le même temps.

Questionnaire d'impact thérapeutique avant l'examen TEP/TDM au ⁶⁸Ga-DOTANOC

Date prévisionnelle de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC :

Date du remplissage du questionnaire :

Sans le résultat de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC, comment traiteriez-vous votre patient ?

- Surveillance simple
- Biopsies ou cytologies à programmer pour décider du traitement
- Analogues retard de la somatostatine
- Chirurgie
- Chimio embolisation
- Radiofréquence
- Chimiothérapie
- Traitement radio métabolique dont Analogues radio marqués à la somatostatine
- Autre. Préciser :

Informations marquantes pour la prise de décision thérapeutique

Texte libre :

Nom du médecin prescripteur qui a rempli le formulaire :

Questionnaire d'impact thérapeutique après l'examen TEP/TDM au ⁶⁸Ga-DOTANOC

Nom du médecin :

Date du remplissage du questionnaire :

★ L'examen TEP/TDM au ⁶⁸Ga-DOTANOC vous a fait pratiquer un ou plusieurs autres examens de confirmation ?

oui non

Si oui :

Précisez lesquels :

Estimez-vous que ces examens ont été profitables pour le patient ? Oui
Non

Estimez-vous que ces examens ont été délétères pour le patient ? Oui
Non

★ L'examen TEP/TDM au ⁶⁸Ga-DOTANOC (éventuellement suivi des examens de confirmation) a modifié l'attitude thérapeutique ou la prise en charge du patient ?

oui non

Si oui : Changement de modalité de traitement, merci de préciser :

Modification au sein de la modalité, merci de préciser :

Autre, préciser :

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 15 févr 2003;97(4):934-959.
2. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]*. juill 1976;84(4):322-330.
3. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet*. 5 sept 1998;352(9130):799-805.
4. Sharma P, Arora S, Mukherjee A, Pal S, Sahni P, Garg P, et al. Predictive value of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT in patients with suspicion of neuroendocrine tumors: is its routine use justified? *Clin Nucl Med*. janv 2014;39(1):37-43.
5. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, Nanni C, Castellucci P, Allegri V, et al. ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. mai 2010;51(5):669-673.
6. Naswa N, Sharma P, Kumar A, Soundararajan R, Kumar R, Malhotra A, et al. ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary of neuroendocrine origin. *Clin Nucl Med*. mars 2012;37(3):245-251.
7. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. janv 2008;9(1):61-72.
8. Baudin E. Prise en charge des tumeurs endocrines. *E-Mém Académie Natl Chir*. 2003;2(3):39-46.
9. Baudin E. La médecine à l'Institut Gustave Roussy, Les tumeurs neuroendocrines. Institut de cancérologie Gustave Roussy, Villejuif; 2012.

10. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after « carcinoid »: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2008;26(18):3063- 3072.
11. 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.
12. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39(6):707- 12.
13. Rindi G. The ENETS guidelines: the new TNM classification system. *Tumori*. oct 2010;96(5):806- 809.
14. Cadiot G. *Thesaurus national des Tumeurs Endocrines Digestives 2013*. 2013.
15. 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 ($\geq 10\%$) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2011;96(3):665- 671.
16. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, Maples WJ, O'Dorisio TM, Warner RRP, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas*. août 2010;39(6):767- 774.
17. Vezzosi D, Walter T, Laplanche A, Raoul JL, Dromain C, Ruzsiewski P, et al. Chromogranin A measurement in metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: screening for false positives and a prospective follow-up study. *Int J Biol Markers*. juin 2011;26(2):94- 101.

18. 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 jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):135- 156.
19. Osefo N, Ito T, Jensen RT. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep*. déc 2009;11(6):433- 441.
20. Guettier J-M, Gorden P. Insulin secretion and insulin-producing tumors. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 1 mars 2010;5(2):217- 227.
21. 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 Eur Fed Endocr Soc*. mai 2013;168(5):665- 674.
22. 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- 134.
23. Hill JS, McPhee JT, McDade TP, Zhou Z, Sullivan ME, Whalen GF, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. *Cancer*. 15 févr 2009;115(4):741- 751.
24. Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O, Pavel M, Müller-Nordhorn J, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer*. 1 août 2011;117(15):3332- 3341.
25. Rosenberg JM, Welch JP. Carcinoid tumors of the colon. A study of 72 patients. *Am J Surg*. juin 1985;149(6):775- 779.
26. Caplin M, Sundin A, Nilsson O, Baum RP, Klose KJ, Kelestimur F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine

neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):88- 97.

27. 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.

28. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F, D'Ambra G, Di Giulio E, Pillozzi E, et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology*. 2012;95(3):207- 213.

29. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol*. oct 2003;181(4):987- 992.

30. Schmidt S, Felley C, Meuwly J-Y, Schnyder P, Denys A. CT enteroclysis: technique and clinical applications. *Eur Radiol*. mars 2006;16(3):648- 660.

31. Dupas B, Frampas E. Endocrine enteropancreatic tumors imaging. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 oct 2009;16(3):16- 27.

32. Rockall AG, Reznik RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. mars 2007;21(1):43- 68.

33. 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 Off Publ Soc Nucl Med*. juin 2009;50(6):858- 864.

34. Paulson EK, McDermott VG, Keogan MT, DeLong DM, Frederick MG, Nelson RC. Carcinoid metastases to the liver: role of triple-phase helical CT. *Radiology*. janv 1998;206(1):143- 150.

35. Caramella C, Dromain C, De Baere T, Boulet B, Schlumberger M, Ducreux M, et al. Endocrine pancreatic tumours: which are the most useful MRI sequences? *Eur Radiol.* nov 2010;20(11):2618- 2627.
36. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol.* oct 2001;74(886):968- 973.
37. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology.* févr 2000;214(2):483- 490.
38. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut.* juin 2005;54 Suppl 4:iv1- 16.
39. Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med.* 1 nov 1990;323(18):1246- 1249.
40. Seregini E, Chiti A, Bombardieri E. Radionuclide imaging of neuroendocrine tumours: biological basis and diagnostic results. *Eur J Nucl Med.* juin 1998;25(6):639- 658.
41. 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- 731.
42. 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.

43. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med.* 1 juill 1996;125(1):26- 34.
44. 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- 970.
45. 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.
46. Schillaci O, Scopinaro F, Angeletti S, Tavolaro R, Danieli R, Annibale B, et al. SPECT improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in abdominal carcinoid tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* sept 1996;37(9):1452- 1456.
47. Maxwell JE, Sherman SK, Menda Y, Wang D, O'Dorisio TM, Howe JR. Limitations of somatostatin scintigraphy in primary small bowel neuroendocrine tumors. *J Surg Res.* août 2014;190(2):548- 553.
48. 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.
49. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch Int J Pathol.* oct 2006;449(4):395- 401.
50. Ezziddin S, Adler L, Sabet A, Pöppel TD, Grabellus F, Yüce A, et al. Prognostic Stratification of Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms by

18F-FDG PET: Feasibility of a Metabolic Grading System. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 29 mai 2014;55(8):1260- 1266.

51. Reubi JC. Neuropeptide receptors in health and disease: the molecular basis for in vivo imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 1995;36(10):1825- 1835.

52. 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- 1301.

53. 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.* juill 2007;34(7):982- 993.

54. Walker RC, Smith GT, Liu E, Moore B, Clanton J, Stabin M. Measured human dosimetry of 68Ga-DOTATATE. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* juin 2013;54(6):855- 860.

55. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* avr 2007;48(4):508- 518.

56. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, et al. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* oct 2007;34(10):1617- 1626.

57. 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. *AJR Am J Roentgenol.* nov 2011;197(5):1221- 1228.

58. Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* oct 2013;40(11):1770- 1780.

59. Castellucci P, Pou Ucha J, Fuccio C, Rubello D, Ambrosini V, Montini GC, et al. Incidence of increased ⁶⁸Ga-DOTANOC uptake in the pancreatic head in a large series of extrapancreatic NET patients studied with sequential PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* juin 2011;52(6):886- 890.

60. Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, Fanti S, Labate AMM, Santini D, et al. Standardized uptake values of (⁶⁸Ga)-DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 2010;51(3):353- 359.

61. 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- 593.

62. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Decristoforo C, Araman A, Ozsoy Y, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* août 2012;39(8):1271- 1277.

63. 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 Off Publ Soc Nucl Med.* mars 2013;54(3):364- 372.

64. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, et al. Differential uptake of (⁶⁸Ga)-DOTATOC and (⁶⁸Ga)-DOTATATE in PET/CT of

gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Prog Dans Rech Sur Cancer*. 2013;194:353- 371.

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. Schmid-Tannwald C, Schmid-Tannwald CM, Morelli JN, Neumann R, Haug AR, Jansen N, et al. Comparison of abdominal MRI with diffusion-weighted imaging to 68Ga-DOTATATE PET/CT in detection of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. juin 2013;40(6):897- 907.

67. 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- 727.

68. Sharma P, Arora S, Karunanithi S, Khadgawat R, Durgapal P, Sharma R, et al. Somatostatin receptor based PET/CT imaging with 68Ga-DOTA-Nal3-Octreotide for localisation of clinically and biochemically suspected insulinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. 17 avr 2014;

69. Borbath I, Jamar F, Delaunoit T, Demetter P, Demolin G, Hendlisz A, et al. Diagnostic pitfalls in digestive neuroendocrine tumours. *Acta Gastro-Enterol Belg*. mars 2009;72(1):29- 33.

70. Shastry M, Kayani I, Wild D, Caplin M, Visvikis D, Gacinovic S, et al. Distribution pattern of 68Ga-DOTATATE in disease-free patients. *Nucl Med Commun*. déc 2010;31(12):1025- 1032.

71. O'Toole D, Saveanu A, Couvelard A, Gunz G, Enjalbert A, Jaquet P, et al. The analysis of quantitative expression of somatostatin and dopamine receptors in

gastro-entero-pancreatic tumours opens new therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* déc 2006;155(6):849- 857.

72. Ruf J, Heuck F, Schiefer J, Denecke T, Elgeti F, Pascher A, et al. Impact of Multiphase ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2010;91(1):101- 109.

73. Hofman MS, Kong G, Neels OC, Eu P, Hong E, Hicks RJ. High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours. *J Med Imaging Radiat Oncol.* févr 2012;56(1):40- 47.

74. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, Malago M, Bockisch A, Kuehl H, et al. The impact of ⁶⁸Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg.* nov 2010;252(5):850- 856.

Etude prospective de la TEP/TDM au ⁶⁸Ga-DOTANOC comparativement au bilan d'imagerie conventionnelle dans les tumeurs neuroendocrines digestives différenciées : analyse des 45 premiers patients

Objectif : Evaluer prospectivement la TEP/TDM au ⁶⁸Ga-DOTANOC comparativement au bilan d'imagerie conventionnelle pour le diagnostic et la prise en charge des tumeurs neuroendocrines digestives différenciées (TED). **Matériel et méthodes :** Quarante-cinq patients ont bénéficié dans un intervalle de 2 mois d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) 4 phases, d'une scintigraphie corps entier à l'Octréoscan® avec TEMP/TDM TAP à 24h et d'une TEP/TDM au ⁶⁸Ga-DOTANOC pour bilan initial (n=19), suspicion de récurrence ou de progression (n=18) ou recherche de tumeur primitive (n=8). Les examens étaient interprétés en aveugle avec pour gold standard (GS) les données histologiques, iconographiques et du suivi > 6 mois, en considérant un maximum de 5 lésions par organe pour l'étude de sensibilité. L'impact de la TEP par rapport au bilan conventionnel a été évalué prospectivement par un questionnaire adressé au clinicien avant et après l'examen. **Résultats :** Cent quatre-vingt-trois lésions ont été détectées et confirmées par le GS chez 43 patients. La sensibilité globale par lésion de la TEP était significativement supérieure à celle de l'ensemble du bilan conventionnel, respectivement à 91,8% contre 83,6% (p = 0,02). La TEP détectait 19 lésions additionnelles (dont 4 tumeurs primitives) contre 5 lésions pour le bilan morphologique. La stratégie thérapeutique a été modifiée chez 18 patients (41,9%), conduisant à l'initiation ou la modification d'une chirurgie (n = 13), la modification de la surveillance (n = 4) ou du traitement systémique (n = 1). **Conclusion :** La TEP au ⁶⁸Ga-DOTANOC apparaît la plus performante et complémentaire de l'imagerie morphologique pour le bilan lésionnel des TED, avec un impact significatif sur la prise en charge thérapeutique des patients.

Mots clés : TEP/TDM, ⁶⁸Ga-DOTANOC, analogue de la somatostatine, tumeur neuroendocrine digestive, Octréoscan®, impact thérapeutique.