



HAL
open science

Évaluation de l'apport diagnostique de la TEP-TDM au 68Ga-DOXA-TOC comparée à la scintigraphie monophotonique des récepteurs de la somatostatine dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 1

Paul Schwartz

► To cite this version:

Paul Schwartz. Évaluation de l'apport diagnostique de la TEP-TDM au 68Ga-DOXA-TOC comparée à la scintigraphie monophotonique des récepteurs de la somatostatine dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 1. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01236316

HAL Id: dumas-01236316

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01236316>

Submitted on 1 Dec 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2015

N°3090

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Paul SCHWARTZ

Né le 22 juillet 1988 à Talence

Le 2 octobre 2015

Évaluation de l'apport diagnostique de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC comparée à la scintigraphie monophotonique des récepteurs de la somatostatine dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 1

Directeur de thèse

Monsieur le Pr Philippe FERNANDEZ

Rapporteur

Monsieur le Dr David TAÏEB

Jury

Madame le Pr Laurence BORDENAVE Présidente

Monsieur le Pr Élif HINDIÉ Juge

Monsieur le Pr Antoine TABARIN Juge

Madame le Dr Delphine GAYE Juge

Monsieur le Dr Denis SMITH Juge

À ma présidente de jury,

Madame le Professeur Laurence BORDENAVE,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Chef de service du service de Médecine Nucléaire, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, et je vous remercie de votre disponibilité. Depuis mon entrée dans le cursus des études médicales, vous avez su développer ma curiosité pour cette spécialité passionnante qu'est la médecine nucléaire, à la frontière entre la clinique, l'imagerie, la biologie et la physique. Les deux années passées à vos côtés en tant que tuteur de biophysique m'ont donné le goût pour l'enseignement. Ces deux semestres passés dans votre service auront été à chaque instant passionnants et enrichissants. Veuillez trouver ici l'assurance de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Philippe FERNANDEZ,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail, de votre disponibilité et de votre aide dans sa réalisation. Ce semestre passé à vos côtés aura été profondément enrichissant. Vous avez su m'enseigner un raisonnement de qualité en imagerie, notamment dans l'interprétation TEP-TDM en oncologie ORL. J'espère conserver les connaissances et la réflexion que vous m'avez enseignées. Veuillez trouver ici l'assurance de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Élif HINDIÉ,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de vos enseignements pendant ces deux semestres passés dans le service, notamment dans le domaine des pathologies endocriniennes et hématologiques. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Antoine TABARIN,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Chef de service d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Delphine GAYE,

Praticien Hospitalier

Service de Radiologie Diagnostique et Thérapeutique, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de
Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de vos enseignements et votre accueil pendant mon semestre dans votre service. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Denis SMITH,

Praticien Hospitalier,

Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À mon rapporteur de thèse,

Monsieur le Docteur David TAÏEB,

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital de la Timone, CHU de Marseille

Vous m'avez fait l'honneur de relire et rapporter ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité. Soyez assuré de mon profond respect.

À toutes les équipes qui m'ont accueilli et qui ont participé à ma formation,

À l'équipe d'Hématologie de l'hôpital Haut-Lévêque,

Thibaut, un grand merci pour ton accueil dans ton aile du G5 ouest pour mon premier stage d'internat. Tu m'auras profondément marqué tout au long de ce semestre passé à tes côtés.

Tu as su développer la fibre clinique qui était en moi, me rassurer et m'apprendre à relativiser dans les moments difficiles. Ton engagement et ta passion pour ton métier m'ont aidé à donner le meilleur de moi-même, et à gagner en maturité. Je garderai toujours un petit regret de ne pas avoir choisi l'Hématologie comme spécialité médicale. Je te suis sincèrement reconnaissant pour tous tes enseignements.

Pierre-Yves, merci pour ta patience, ta disponibilité et tes enseignements. Tu resteras pour moi un modèle de rigueur et de justesse.

Marie-Sarah, merci pour ta bonne humeur et tes enseignements. Sois assurée de ma profonde admiration et de mon plus grand respect.

Merci à Messieurs les Professeurs Milpied, Marit et Pigneux. Merci à Axelle, Sophie, Krime, Cédric, Réza et Stéphane.

Merci à Pascale, pour ton accueil et ton soutien.

Merci aux infirmières et infirmiers du service : Camille, Aude, Marie, Carine, Fanny, Mélanie, Carine, Lisa, Rémi, Julien, Adrien...

Je n'oublierai jamais ces six mois passés à vos côtés.

À l'équipe de Médecine Nucléaire de l'hôpital Haut-Lévêque,

Merci aux Pr Bordenave et Hindié pour votre accueil.

Merci à Martine, pour vos enseignements et votre patience. Votre rigueur et votre exigence sont un exemple pour moi. J'espère conserver les connaissances et la réflexion que vous m'avez enseignées. Merci pour votre aide pour la réalisation de ce travail. Soyez assurée de ma profonde admiration et de mon plus grand respect.

Merci à Éric, pour l'ensemble de vos enseignements depuis mon entrée dans le cursus des études médicales. Vous avez su m'apprendre la réflexion scientifique, et à apprendre en comprenant. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Merci à Ghoufrane, Adeline, Jean-Baptiste, Pierre, Charles et Serban, pour votre gentillesse, votre soutien, et pour ces moments passés à vos côtés. Merci pour tous vos enseignements, notamment en cardiologie nucléaire et en imagerie TEP.

Merci aux radiopharmaciens, Julie, Karine, Frédéric et Joaquim.

Merci aux radiophysiciens, Karine et Sébastien.

Merci aux manips du service, pour votre bonne humeur ! Christine, Perrine, Élodie, Jessica, Stéphanie, Jessica, Roxanna, Élise, Mounia, Guillaume, Nico, Cyril, Fabien, Rémi...

Merci à Christelle, pour ta gentillesse, et ton accueil chaleureux dans mes débuts au sein du service.

Merci aux secrétaires.

À l'équipe du service de Médecine Nucléaire de l'hôpital Pellegrin,

Merci aux Pr Allard et Fernandez. Merci à Jean-Simon, pour nos superbes images de fusion volumiques. Merci à Henri, pour tous vos enseignements au cours du stage et durant mes premières années d'études, où vous avez su me passionner sur les techniques et l'interprétation en imagerie moléculaire. Merci à Paolo.

Merci à Clément Morgat, pour son aide dans ce travail, notamment pour les subtilités de radiopharmacie.

Merci aux manipulateurs radio et aux secrétaires.

À l'équipe du service de Médecine Nucléaire du Centre Hospitalier de la Côte Basque,

Milesker à Claire, Marc, Benoit et Jean-Baptiste pour votre accueil chaleureux au Pays Basque, votre sympathie et pour tous vos enseignements, notamment en scintigraphie osseuse. Mention spéciale à Claire, qui a su me rassurer et me motiver pour découvrir la région par le running.

Merci aux manipulateurs radio et aux secrétaires.

À l'équipe du service de Radiologie de l'Hôpital Haut-Lévêque,

Merci à Delphine, Élodie, Bruno, Christophe et Amaury pour votre accueil dans le service et vos enseignements.

Merci aux manipulateurs radio et aux secrétaires.

À mes co-internes,

Stéphanie, Margot, Catherine, Gaëlle, Delphine, Arnaud, Baptiste, Pauline, Marion, Pierre, Lucile, Antoine, Julien, Sarah, Paul, Clément, Thibaut, Axelle, Clémence, Marine, Carole, Alexandre, et Quentin.

À Fritz-Line,

Merci pour ton aide dans la préparation de ce travail.

À mes co-internes de Saclay,

Minéa, Christelle, Floriane, Scarlett, Sophie, Aurélien, Quentin, Clément, Matthieu, Julien, merci pour tous ces bons moments qui ont rendu ces mois d'hiver parisiens si chaleureux.

À Mathieu, merci pour nos fous rires, ton amitié, ton soutien et ta complicité (et merci pour avoir sauvé en partie cette thèse !).

Béné, merci pour ton amitié et pour toutes ces histoires improbables qui me font tant rire.

Sandra, merci pour ta gentillesse, ta générosité et ton amitié.

Anne, merci pour ton amitié, et nos sorties parisiennes culturelles.

À Aurélien,

Pour ton aide, ta présence et ton soutien.

À mes parents,

Merci pour votre confiance et votre soutien. Merci maman pour ton affection et ton courage.

À mes sœurs : Maylis, Camille et Clémence.

À mes grands-parents, tantes, oncles et cousins.

À mes amis de fac : Sophie, Camille, Carole, Amandine, Hélène, Marine, Élisabeth, Max, Antho, Clément, Alex, Aurélien, Édouard...

Aux copains scouts : Solène, Agnès, Thibaut et Benjamin.

Aux copains du cirque,

Merci pour votre amitié, votre amour et votre bienveillance. Merci d'avoir grandi avec moi.

Table des matières

Index des tableaux	13
Index des figures	14
Index des annexes	15
Abréviations	16
1^{ère} partie : néoplasie endocrinienne multiple de type 1 : état de l'art	17
1. Epidémiologie	19
2. Génétique et bases de tumorigenèse	19
2.1 Génétique de la NEM1	19
2.2 Principes de tumorigenèse dans la NEM1.....	21
3. Manifestations cliniques et biologiques de la NEM1	24
3.1 Tumeurs neuroendocrines	26
3.1.1 Origine embryologique des tumeurs neuroendocrines	26
3.1.2 Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines	26
3.1.3 Classifications et caractéristiques cliniques des tumeurs neuroendocrines associées à la NEM1 .	28
3.1.3.1 Tumeurs neuroendocrines gastro-duodéno-pancréatiques.....	28
3.1.3.1.1 Classification.....	28
3.1.3.1.2 Caractéristiques cliniques	29
3.1.3.2 Tumeurs neuroendocrines pulmonaires et thymiques	31
3.1.4 Bilan biologique des TNE.....	32
3.2 Atteinte parathyroïdienne.....	33
3.3 Tumeurs hypophysaires	33
3.4 Tumeurs surrénaliennes.....	34
3.5 Méningiomes.....	34
4. L'imagerie morphologique des tumeurs neuroendocrines associées à la NEM1	35
4.1 Protocoles d'acquisition et séméiologie diagnostique	36
4.1.1 Scanner	36
4.1.2 IRM.....	37
4.1.3 Échoendoscopie	37
4.2 Performances diagnostiques	38
4.2.1 Dans les TNE sporadiques	38
4.2.2 Dans les TNE associées aux NEM1	39
5. Imagerie moléculaire « conventionnelle » dans les tumeurs neuroendocrines	40
5.1 Bases physiologiques pour l'imagerie moléculaire dans les tumeurs neuroendocrines.....	40
5.1.1 Profil d'expression des récepteurs de la somatostatine dans les tissus humains sains.....	40
5.1.2 Expression des récepteurs de la somatostatine dans les tumeurs endocrines chez l'homme	41
5.1.3 Expression des récepteurs de la somatostatine dans les tumeurs non endocrines chez l'homme	41
5.1.4 Expression des récepteurs de la somatostatine dans les tissus inflammatoires chez l'homme	42
5.2 Imagerie moléculaire « conventionnelle » dans les TNE.....	43
5.2.1 Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine.....	43
5.2.1.1 Modalités de réalisation et d'interprétation	43
5.2.1.2 Intérêts de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans les TNE	44
5.2.1.3 Limites de la scintigraphie monophotonique des récepteurs de la somatostatine dans les TNE	45
.....	45

5.2.2 Tomographie par émission de positons au ^{18}F -FDG.....	46
6. La TEP-TDM des récepteurs de la somatostatine comme nouvel outil d'imagerie moléculaire dans l'évaluation des TNE	47
6.1 Chimie du ^{68}Ga radiopharmacie appliquée aux analogues de la somatostatine.....	47
6.1.1 Le gallium 68	47
6.1.2 Les générateurs de ^{68}Ga	48
6.1.2.1 Principe de fonctionnement d'un générateur	48
6.1.2.2 Principaux générateurs de ^{68}Ga disponibles.....	49
6.1.3 Synthèse des analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga	50
6.1.3.1 Radiomarquage	50
6.1.3.2 Purification	50
6.1.3.3 Formulation de la solution injectable.....	51
6.1.3.4 Contrôle qualité de la préparation	51
6.1.4 Les analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga	51
6.1.4.1 Affinité des analogues de la somatostatine à usage diagnostique et thérapeutique aux différents sous-types de récepteurs.....	51
6.1.4.2 Biodistribution	52
6.1.4.3 Dosimétrie patients	53
6.2 TEP-TDM des récepteurs de la somatostatine aux analogues marqués au ^{68}Ga	54
6.2.1 Déroulement de l'examen	54
6.2.1.1 Préparation du patient	54
6.2.1.2 Administration du radiotracteur.....	54
6.2.1.3 Acquisition et reconstruction	54
6.2.2 Fixations physiologiques	54
6.2.3 Pièges et artefacts.....	56
6.2.3.1 Pancréas	56
6.2.3.2 Rate.....	56
6.2.3.3 Processus ostéoblastiques.....	57
6.2.3.4 Processus inflammatoires.....	57
6.3 Place des analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga dans la prise en charge des TNE	57
6.3.1 Intérêts potentiels de la TEP-TDM des récepteurs de la somatostatine vs la scintigraphie monophotonique	57
6.3.2 Place de la TEP-TDM des récepteurs de la somatostatine dans les TNE : exemple du ^{68}Ga -DOTA-TOC.....	58
6.3.2.1 Exactitude diagnostique	58
6.3.2.1.1 Par rapport aux scanner et à l' ^{111}In -pentétréotide	58
6.3.2.1.2 Par rapport à l'IRM	59
6.3.2.2 Apport dans la radiothérapie métabolique vectorisée.....	59
6.3.3 Place de la TEMP-TDM des récepteurs de la somatostatine dans la NEM1	60
6.4 Place des analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga au-delà des TNE	60
7. Bilan d'imagerie des tumeurs de la NEM1 (hors neuroendocrine)	62
7.1 Parathyroïdes	62
7.2 Hypophyse.....	62
7.3 Tumeurs surrénaliennes.....	63
7.4 Méningiomes.....	64
8. Prise en charge des TNE.....	65
8.1 Principes de prise en charge dans les TNE sporadiques.....	65
8.1.1 Tumeurs neuroendocrines G1-G2 non métastatiques.....	65
8.1.2 Tumeurs neuroendocrines G1-G2 métastatiques.....	66

8.1.3 Carcinomes neuroendocrines	66
8.2 Particularités dans la NEM1	66
8.3 Place de la radiothérapie interne vectorisée	68
2^{ème} partie : travail personnel	69
1. Patients et méthode	71
1.1 Patients.....	71
1.2. Protocole des examens	71
1.2.1 TEP-TDM au ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	71
1.2.1.1 Production du médicament radiopharmaceutique	71
1.2.1.1.1 Préparation de la solution de ⁶⁸ Ga ³⁺	72
1.2.1.1.2 Radiomarquage au ⁶⁸ Ga	72
1.2.1.1.3 Purification, formulation et contrôles de qualité.....	72
1.2.1.2 Modalités d'acquisition et de reconstruction.....	73
1.2.2 Scintigraphie à l' ¹¹¹ In-pentétréotide	74
1.2.3 Scanner	74
1.3 Critères de jugement et recueil des données.....	75
1.3.1 TEP-TDM au ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	75
1.3.2 Scintigraphie à l'Octréoscan®	76
1.3.3 TDM CTAP	76
1.4. Définition du « <i>gold standard</i> ».....	77
1.5. Exploitation et interprétation des données d'imagerie	77
1.6. Méthode d'analyse statistique	78
2. Résultats	79
2.1 Patients.....	79
2.2 Biodistribution du ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	81
2.3 Lésions considérées comme vrais positifs selon le « <i>gold standard</i> »	81
2.4 Détection des tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques	82
2.4.1 Résultats par modalité d'imagerie	82
2.4.1.1 TEP-TDM au ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC.....	82
2.4.1.2 Scintigraphie à l' ¹¹¹ In-pentétréotide.....	82
2.4.1.3 TDM	82
2.4.2 Performances diagnostiques.....	84
2.4.2.1 Comparaison de la TEP-TDM au ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC à la scintigraphie à l' ¹¹¹ In-pentétréotide... 84	
2.4.2.2 Comparaison de la TEP-TDM au ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC à la TDM	84
2.4.2.3 Analyses de sous-groupe	87
2.4.2.3.1 Analyse des lésions hypophysaires	87
2.4.2.3.2 Lésions kystiques pancréatiques	87
2.4.2.3.3 Analyse selon la taille	88
2.5 Lésions extra-abdominales.....	90
3^{ème} partie : discussion et perspectives.....	91
Annexes.....	115
Bibliographie	125
Résumé.....	140
Abstract.....	141
Serment d'Hippocrate	142

Index des tableaux

Tableau 1 : localisation des tumeurs et pénétrance dans la NEM1	25
Tableau 2 : classification OMS 2010 des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques ..	28
Tableau 3 : classification OMS 2004 des tumeurs neuroendocrines pulmonaires et thymiques	31
Tableau 4 : marqueurs biologiques selon le type de syndrome clinique ou tumoral	32
Tableau 5 : profil d'expression des récepteurs de la somatostatine dans les tissus humains sains (73–75)	40
Tableau 6 : profil d'expression des récepteurs de la somatostatine dans les tumeurs endocrines ..	42
Tableau 7 : profil d'expression des sst dans les tumeurs non endocrines	42
Tableau 8 : caractéristiques des principaux générateurs commercialisés	49
Tableau 9 : constantes d'affinité des différents ligands des récepteurs de la somatostatine (Kd : nM) (115,116).....	52
Tableau 10 : facteurs de conversion de dose efficace des 3 principaux radiopharmaceutiques analogues de la somatostatine TEP	53
Tableau 11 : grading lésionnel en TEP, scintigraphie et TDM	76
Tableau 12 : caractéristiques des patients inclus	79
Tableau 13 : fixations physiologiques de chaque organe (SUVmax et SUVmean)	81
Tableau 14 : résultats de l'analyse en aveugle de la TEP, la scintigraphie et la TDM	83
Tableau 15 : performances diagnostiques de la SR-TEP, la SRS et la TDM dans la détection des TNE duodéno-pancréatiques	83
Tableau 16 : SUVmax et SUVmean des hypophyses saines et malades	87
Tableau 17 : paramètres diagnostiques de la TEP et la scintigraphie pour les TNE pancréatiques kystiques	87
Tableau 18 : paramètres descriptifs et analytiques des TNE duodéno-pancréatiques détectées en TEP et SRS, selon la taille	88
Tableau 19 : principales caractéristiques des études sur la SR-TEP dans la NEM1	96
Tableau 20 : dosimétrie patient de la TEP-TDM au ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC, de la scintigraphie à l' ¹¹¹ In-pentétréotide et de la TDM injectée, chez les 19 patients de l'étude.....	108
Tableau 21 : caractéristiques des différents isotopes utilisables en SR-TEP	112

Index des figures

Figure 1 : représentation schématique de la position chromosomique et de l'organisation génomique du gène MEN1 (adapté de Guo <i>et al.</i> (6) et de Thakker (2)).	20
Figure 2 : principes physiopathologiques théoriques de la tumorigenèse en cas de mutation de MEN1.	23
Figure 3 : Principales tumeurs neuroendocrines primitives et leur prévalence, selon leur survenue sporadique ou dans le cadre de la NEM1 (adapté de Baudin <i>et al.</i> et de Thakker <i>et al.</i>) (3,29)	27
Figure 4 : schéma de désintégration du gallium 68 (adapté de Morgat <i>et al.</i> (106))	48
Figure 5 : filiation radioactive $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	48
Figure 6 : structure du DOTA	50
Figure 7 : fixations physiologiques en TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC	55
Figure 8 : plate-forme de radiomarquage au ^{68}Ga	73
Figure 9 : arbres génétiques des patients apparentés.	80
Figure 10 : patient 13 porteur d'une adénopathie millimétrique péri duodénale.	85
Figure 11 : patiente 8 porteuse d'une adénopathie sous pancréatique.	86
Figure 12 : SUVmax et SUVmean des lésions découvertes en TEP, classées par taille.	89
Figure 13 : patient 4 porteur d'un carcinome neuroendocrine thymique.	90
Figure 14 : patient 14 présentant une fixation physiologique de l'uncus en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC et en scintigraphie à l' ^{111}In -pentétrétide.	94
Figure 15 : patiente 15 porteuse d'une TNE pancréatique céphalique visualisée en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC en insu et vue rétrospectivement en TDM.	95
Figure 16 : patiente 3 porteuse d'une TNE pancréatique caudale rapidement évolutive, non vue en imagerie moléculaire des récepteurs de la somatostatine et en TDM.	98
Figure 17 : patient 19 porteur d'une TNE pancréatique corporelle de 22 mm.	99
Figure 18 : patient 14 porteur d'une TIPMP du pancréas corporel.	100
Figure 19 : patient 6 porteur d'une TNE pancréatique kystique.	101
Figure 20 : patient 14 porteur d'une TNE carcinoïde typique bronchique.	102
Figure 21 : patient 14 porteur d'un méningiome de la faux.	102
Figure 22 : patiente 5 porteuse d'hyperplasie parathyroïdienne inférieure droite.	104
Figure 23 : patiente 12 porteuse d'une adénopathie péripancréatique.	106
Figure 24 : proposition d'intégration de la SR-TEP et de la médecine nucléaire dans le bilan et le suivi des TNE associées aux NEM1.	111

Index des annexes

Annexe 1 : sensibilités des modalités d'imagerie radiologique et moléculaire dans la détection des TNE	116
Annexe 2 : sensibilités des modalités d'imagerie radiologique et moléculaire dans la détection des métastases de TNE.....	117
Annexe 3 : performances des différentes modalités d'imagerie radiologique et moléculaire dans les atteintes endocriniennes associées à la NEM1	118
Annexe 4 : caractéristiques détaillées des patients à l'inclusion.....	119
Annexe 5 : caractéristiques détaillées des lésions	121

Abréviations

ACTH	Hormone corticotrope
ADC	Coefficient apparent de diffusion
ADH	Hormone antidiurétique
ADN	Acide désoxyribonucléique
CgA	Chromogranine A
DOTA	Acide tétra-azacyclo-dodécane-tétra-acétique
DOTA-NOC	[DOTA, 1-Nal ³]-octréotide
DOTA-TATE	[DOTA, Tyr ³ , Thr ⁸]- octréotide
DOTA-TOC	[DOTA, Tyr ³]-octréotide
DTPA	Acide diéthylène-triamine-penta-acétique
ECLome	Tumeur <i>enterochromaffin-like</i>
EE	Échoendoscopie
ENETS	<i>European neuroendocrine tumor society</i>
FDG	Fluoro-déoxy-glucose
FDOPA	Fluorodopa
GLP-1	<i>Glucagon-like-peptide 1</i>
GTE	Groupe d'étude des tumeurs endocrines
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique nucléaire
ITK	Inhibiteurs de tyrosine kinase
MBq	Méga Becquerel
MIBG	Méta-iodo-benzyl-guanidine
MRP	Médicament radiopharmaceutique
mSv	Milli Sievert
NEM	Néoplasie endocrinienne multiple
NEM1	Néoplasie endocrinienne multiple de type 1
OMS	Organisation mondiale de la santé
OSEM	<i>Ordered-subset maximization expectation</i>
PTH	Parathormone
SRS	Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine
SR-TEP	TEP des récepteurs de la somatostatine
sst	Récepteurs de la somatostatine
SUV	<i>Standard uptake value</i>
TDM	Tomodensitométrie
TEMP	Tomographie d'émission monophotonique
TEP	Tomographie d'émission de positons
TGF-β	<i>Transforming growth factor β</i>
TNE	Tumeur neuroendocrine
TIPMP	Tumeurs intracanales papillaires et mucineuses pancréatiques
VOI	<i>Volume of interest</i>

**1^{ère} partie : néoplasie
endocrinienne multiple de type 1 :
état de l'art**

Les tumeurs neuroendocrines sont des tumeurs rares, dont l'incidence a été multipliée par 5 durant les trois dernières décennies, passant de 1,09/100000 par an en 1973 à 5,25/100000 par an en 2004 aux Etats-Unis (1). Elles constituent un groupe hétérogène de tumeurs, du fait de leurs multiples localisations anatomiques, leurs différents profils sécrétants, et leur potentiel évolutif variable. Elles apparaissent de façon sporadique, ou s'intègrent dans 30% des cas à un syndrome de prédisposition héréditaire. Parmi ceux-ci, les néoplasies endocriniennes multiples (NEM) constituent l'archétype du développement tumoral endocrinien d'origine génétique. Elles sont caractérisées par le développement, chez un patient, de tumeurs impliquant au moins 2 glandes endocriniennes. Il existe deux formes majeures de NEM. Parmi celles-ci, la NEM de type 1 est caractérisée par 3 principales atteintes, avec un haut degré de pénétrance : tumeurs parathyroïdiennes, adénomes hypophysaires, et tumeurs neuroendocrines (TNE) duodéno-pancréatiques. L'imagerie joue un rôle clé dans le suivi de ces patients à haut risque de développement tumoral.

Nous verrons dans un premier temps quelques rappels sur l'épidémiologie et la génétique des NEM1. Puis nous détaillerons les principales atteintes d'organes associées aux NEM1. Nous aborderons ensuite la stratégie de screening tumoral chez les patients atteints de NEM1, et plus particulièrement la place de l'imagerie moléculaire dans le bilan des tumeurs neuroendocrines. Nous verrons enfin quelques notions sur la prise en charge des tumeurs neuroendocrines.

1. Epidémiologie

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) est caractérisée par l'apparition chez un patient d'au moins 2 tumeurs endocrines parmi les 5 atteintes principales suivantes : parathyroïdes, pancréas endocrine, anté-hypophyse, tissu neuroendocrine bronchique/thymique, et glandes surrénales (2). Sa prévalence est estimée entre 1/30000 et 1/50000 dans le monde (3). La NEM1 est une maladie génétique autosomique dominante. La découverte de la maladie chez un patient a donc des implications importantes : les membres de la famille au 1^{er} degré ont un risque de 50% de présenter la mutation. Le diagnostic familial de NEM1 doit être suspecté chez un patient atteint d'une tumeur liée à la NEM1, avec antécédent familial au premier degré de NEM1 (2).

2. Génétique et bases de tumorigenèse

2.1 Génétique de la NEM1

La NEM1 est une maladie génétique due à une mutation du gène suppresseur de tumeur « MEN1 ». Ce gène est situé en position 11q13 du génome humain, et code pour une protéine de 610 acides aminés, la ménine (**figure 1**). On connaît à l'heure actuelle 1336 mutations responsables du syndrome NEM1 (1133 mutations germinales et 203 mutations somatiques) (4). Il ne semble pas exister de corrélation génotype-phénotype dans les manifestations cliniques liées à la NEM1. Cependant, une telle corrélation est difficile à mettre en évidence. En effet, le caractère métachrone et progressif des lésions associées aux NEM1 nécessitent un suivi à long terme ; les atteintes, souvent nombreuses, hétérogènes et complexes, et le caractère relativement rare de cette pathologie rendent compliquée la mise en évidence d'un lien entre le type de mutation et l'expression clinique (5).

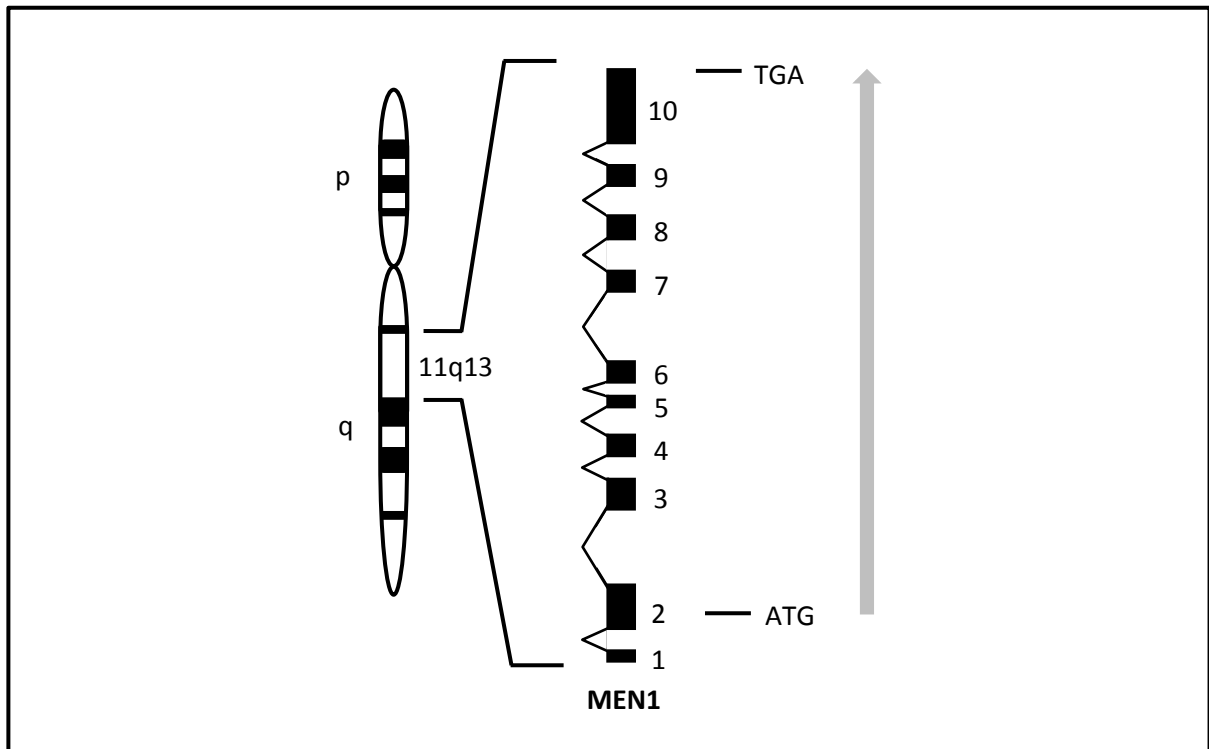


Figure 1 : représentation schématique de la position chromosomique et de l'organisation génomique du gène MEN1 (adapté de Guo *et al.* (6) et de Thakker (2)).

Sur la gauche est représenté le chromosome 11 humain. Le gène MEN1 est situé au niveau de la région 11q13. La structure introns-exons du gène est schématisée à droite, les 10 exons composant le gène étant représentés par les carrés noirs. La transcription du gène débute au niveau de l'exon 2, par le codon d'initiation ATG, et se termine par le codon stop TGA au niveau de l'exon 10. Le sens de transcription est représenté par la flèche grise.

Les fonctions de la ménine sont encore non clairement élucidées. Son expression est ubiquitaire. Elle est particulièrement exprimée dans les cellules en division (6). Elle est majoritairement nucléaire dans les cellules à l'état latent (phase G0 du cycle cellulaire). Il existe un transport nucléo-cytoplasmique dans les cellules en division (7). Elle intervient dans de nombreux processus cellulaires :

- Régulation de l'activité transcriptionnelle, en inhibant les complexes transcriptionnels suivants : le complexe AP-1, via la liaison de la ménine à la protéine JunD (8), le complexe NFκB (9), et la voie de signalisation Smad3/TGF-β (10).
- Stabilisation du génome, par liaison directe à l'ADN double brin et réparation de l'ADN (2).
- Induction de l'apoptose, par activation de la caspase 8 (11).
- Régulation de la division et la prolifération cellulaire, en interagissant avec les protéines du cytosquelette (2).
- Régulation épigénétique, via des processus de méthylation et acétylation des histones (12).

2.2 Principes de tumorigenèse dans la NEM1

Classiquement, l'histoire naturelle du développement tumoral passe par les 4 étapes suivantes (13) :

- 1) initiation, correspondant à l'état cellulaire précancéreux sous forme de dysplasie/hyperplasie cellulaire,
- 2) promotion, correspondant à l'accumulation d'anomalies cellulaires aboutissant aux caractéristiques définissant la cellule cancéreuse (capacités de prolifération, immortalité, néoangiogenèse, capacités de migration et d'invasion, instabilité génétique, et indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération et d'inhibition de prolifération),
- 3) progression, correspondant à la prolifération cellulaire monoclonale/polyclonale,
- 4) dissémination, correspondant à la diffusion hors du site de développement primitif (métastases).

Les principes physiopathologiques de la tumorigenèse induite par l'altération fonctionnelle de la ménine sont complexes, probablement multifactoriels, et peuvent être expliqués en partie par la dérégulation des processus cellulaires expliqués dans le précédent paragraphe (**figure 2**). Les raisons de l'atteinte préférentielle des glandes endocrines dans les lésions associées à la NEM1 sont encore mal connues. De nombreuses hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ces atteintes privilégiées aux tissus endocrines. Plusieurs études reposant sur des modèles animaux par inactivation du gène MEN1 chez des Souris ont montré des atteintes similaires à l'Homme (14,15). Le rôle de la cytokine TGF- β a été étudié par de nombreuses équipes. En 2003, l'équipe de Wimmel *et al.* a montré que les cellules des TNE gastro-entéro-pancréatiques exprimaient majoritairement le TGF- β , et que cette cytokine était responsable de l'inhibition de leur croissance tumorale, expliquant en partie leur faible index prolifératif (16). En 2004, l'équipe de Sowa *et al.* a montré que le TGF- β inhibait la prolifération cellulaire parathyroïdienne et la sécrétion de PTH, et que l'inactivation de la ménine entraînait une baisse de l'expression de TGF- β (17). La dérégulation de la voie de signalisation médiée par TGF- β a également montré son rôle dans la tumorigenèse de l'anté-hypophyse (18). De plus, la perte de fonctionnalité de la ménine pourrait entraîner une inhibition de l'apoptose, responsable d'hyperplasie cellulaire faisant

le lit au développement tumoral. C'est l'hypothèse avancée par l'équipe d'Anlauf *et al.* en 2005, qui a montré que les gastrinomes duodénaux chez les patients atteints de NEM1 étaient associés à des foyers hyperplasiques constitués de cellules productrices de gastrine au niveau de la muqueuse duodénale non tumorale (19). Une étude de 2004 basée sur un modèle murin a montré que l'inactivation du gène de la ménine chez des Souris entraînait une hyperplasie des cellules β pancréatiques, mais n'était pas suffisante pour induire une tumorigenèse hypophysaire, suggérant l'implication d'autres anomalies génétiques nécessaires au développement tumoral (20). Les tissus endocrines auraient ainsi une sensibilité plus importante aux altérations fonctionnelles de la ménine (5,6,21).

POINTS CLÉS : GÉNÉTIQUE DE LA NEM1

- La NEM1 est une maladie génétique autosomique dominante due à la mutation du gène suppresseur de tumeur « MEN1 », codant pour la ménine.
- Sa prévalence est estimée entre 1/30000 et 1/50000.
- Le rôle physiologique de la ménine et les principes de tumorigenèse dans la NEM1 sont encore incomplètement élucidés.

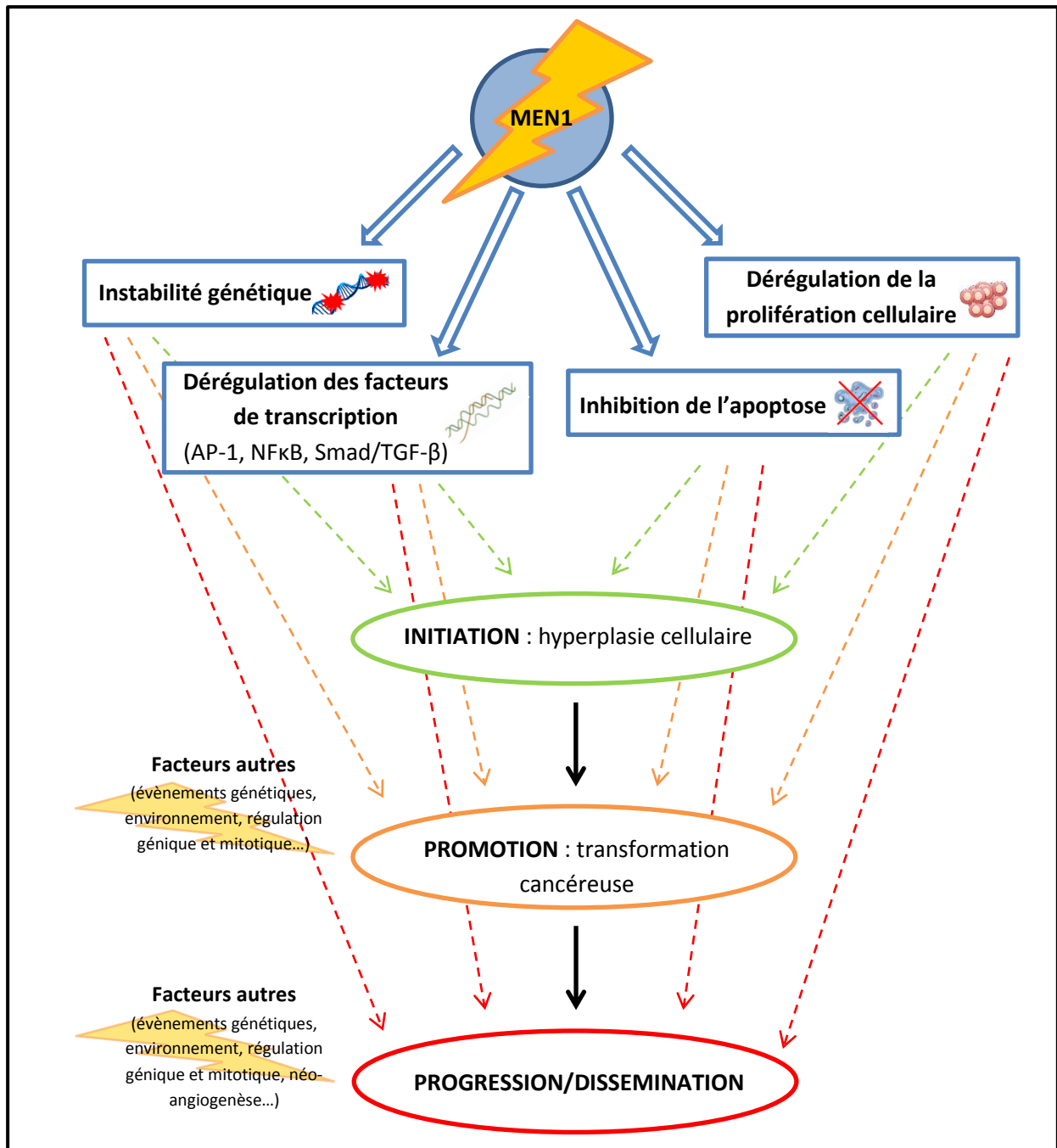


Figure 2 : principes physiopathologiques théoriques de la tumorigénèse en cas de mutation de MEN1.

Les principes de tumorigénèse dans le cadre de la NEM1 sont complexes, probablement multifactoriels et non complètement élucidés. L'altération fonctionnelle de la ménine entrainerait une dérégulation des facteurs de transcription, une instabilité génétique, une inhibition de l'apoptose et une dérégulation de la prolifération cellulaire. Ces perturbations du fonctionnement cellulaire favoriseraient la survenue d'îlots hyperplasiques au niveau de tissus sensibles à l'action de la ménine, faisant le lit au développement tumoral. Associées à d'autres événements génétiques et environnementaux, les perturbations du fonctionnement cellulaire secondaires à un dysfonctionnement de la ménine faciliteraient la promotion des cellules en un état cancéreux, puis leur progression et dissémination au-delà du site d'atteinte primitif.

3. Manifestations cliniques et biologiques de la NEM1

La NEM1 présente des atteintes préférentielles d'organes. Les tumeurs parathyroïdiennes sont les plus fréquentes (90%), suivies par les tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques (30-70%) et les adénomes pituitaires (20-30%). Plus rarement, peuvent apparaître des tumeurs surrénaliennes (adénomes (40%) ou phéochromocytome (<1%)), des méningiomes (8%), ou des tumeurs neuroendocrines autres que duodéno-pancréatiques (gastriques (10%), thymiques (2%) ou pulmonaires (2%)). Les atteintes cutanées bénignes et les méningiomes sont fréquents (**tableau 1**) (3).

Le taux de pénétrance selon l'âge chez les patients ayant une NEM1 est élevé (50% à 20 ans, 95% à 40 ans) (22). Une étude multicentrique franco-belge de 2010 a montré que 70% des patients atteints de NEM1 meurent de causes directement dues aux atteintes liées à la NEM1. Les deux principales causes de mortalité sont les TNE thymiques et les TNE pancréatiques agressives (hazard ratio > 3, p < 0,005) (23).

Tableau 1 : localisation des tumeurs et pénétrance dans la NEM1

Tumeur	Pénétrance
Parathyroïdes (hyperplasies > adénomes)	90%
TNE duodéno-pancréatiques	30-70%
- Tumeurs non fonctionnelles pancréatiques	20-55%
- Gastrinomes	40%
- Insulinomes	10%
- Glucagonomes et VIPomes	< 1%
TNE non duodéno-pancréatiques	
- Gastriques (ECLomes)	10%
- Thymiques	2%
- Pulmonaires	2%
Hypophyse	30-40%
- Prolactinomes	30%
- Adénomes somatotropes	10%
- Adénomes corticotropes	< 5%
- Adénomes non fonctionnels	< 5%
Tumeurs surrenaliennes	
- Adénomes surrenaliens/hyperplasies surrenaliennes	40%
- Phéochromocytomes	< 1%
Tumeurs bénignes des parties molles	
- Angiofibromes	85%
- Collagénomes	70%
- Lipomes	30%
Méningiomes	8%

POINTS CLÉS : MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA NEM1

- La pénétrance des atteintes tumorales des patients atteints de NEM1 est élevée.
- Les 3 atteintes les plus fréquentes sont : les tumeurs parathyroïdiennes, les TNE duodéno-pancréatiques, et les adénomes hypophysaires.

3.1 Tumeurs neuroendocrines

3.1.1 Origine embryologique des tumeurs neuroendocrines

Il est admis que les cellules endocrines pulmonaires, digestives et pancréatiques (à l'origine du développement des TNE) dérivent de l'endoderme, alors que les cellules C (à l'origine du carcinome médullaire de la thyroïde) et les cellules du système nerveux ganglionnaire autonome (à l'origine des paragangliomes) dérivent du neuro-ectoderme (24,25).

En 1963, Williams et Sandler (26) ont classé les tumeurs neuroendocrines (TNE) selon leur origine embryologique endodermique :

- Celles dérivant de l'intestin antérieur (ou « *foregut* »), à l'origine des TNE thymiques, laryngées, trachéo-bronchiques, gastriques, duodénales, jéjunales hautes et pancréatiques. Ces tumeurs sont classiquement sécrétantes et fréquemment associées à des métastases.
- Celles dérivant de l'intestin moyen (ou « *midgut* »), à l'origine des TNE jéjunales basses, iléales, appendiculaires et caecales. Elles sont classiquement sécrétantes, et moins souvent métastatiques.
- Celles dérivant de l'intestin postérieur (ou « *hindgut* »), à l'origine des TNE coliques et rectales.

Bien qu'initialement classées selon leur origine embryologique, les TNE sont aujourd'hui classées selon l'organe atteint.

3.1.2 Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines

Les tumeurs neuroendocrines sont des tumeurs rares, dont l'incidence a été multipliée par 5 durant les trois dernières décennies, passant de 1,09/100000 habitants par an en 1973 à 5,25/100000 par an en 2004 aux Etats-Unis, avec des données comparables en France (1,27,28). D'une manière générale, les TNE apparaissent le plus souvent de façon sporadique. Les localisations les plus fréquentes sont alors l'intestin grêle, l'appendice, les bronches et le cadre duodéno-pancréatique (29). Comme nous l'avons vu ci-dessus, la répartition des TNE est différente dans le cadre de la NEM1. Elles sont volontiers multiples, le plus souvent localisées au niveau duodéno-pancréatique (30 à 70%), avec une majorité de tumeurs non fonctionnelles. A l'inverse des tumeurs pancréatiques fonctionnelles sporadiques, les gastrinomes sont plus fréquents que les insulinomes dans la NEM1. Les TNE

pulmonaires (2%) et thymiques (2%), bien que plus rares, représentent également des localisations classiques (**figure 3**) (3).

Dans 30% des cas, les TNE s'intègrent dans un syndrome de prédisposition héréditaire. Cette notion de prédisposition modifie la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Le conseil génétique et l'enquête génétique dans la famille suite à la découverte d'un syndrome de prédisposition sont primordiaux. La NEM1, dont notre étude fait l'objet, constitue l'archétype de la maladie génétique prédisposant à l'apparition de TNE. Plus rarement, les TNE peuvent survenir dans le cadre de la maladie de Von Hippel Lindau, dont les principales atteintes tumorales sont l'hémangioblastome du système nerveux central (60-80%), le carcinome à cellules rénales (30-60%), les tumeurs endocrines/kystes/cystadénomes séreux du pancréas (30-65%) et le phéochromocytome (15%) (29,30). Elles peuvent également survenir en cas de neurofibromatose de type 1, mais la survenue de TNE est plus rare (1% de TNE duodénales et moins de 1% de phéochromocytomes) (29,30).

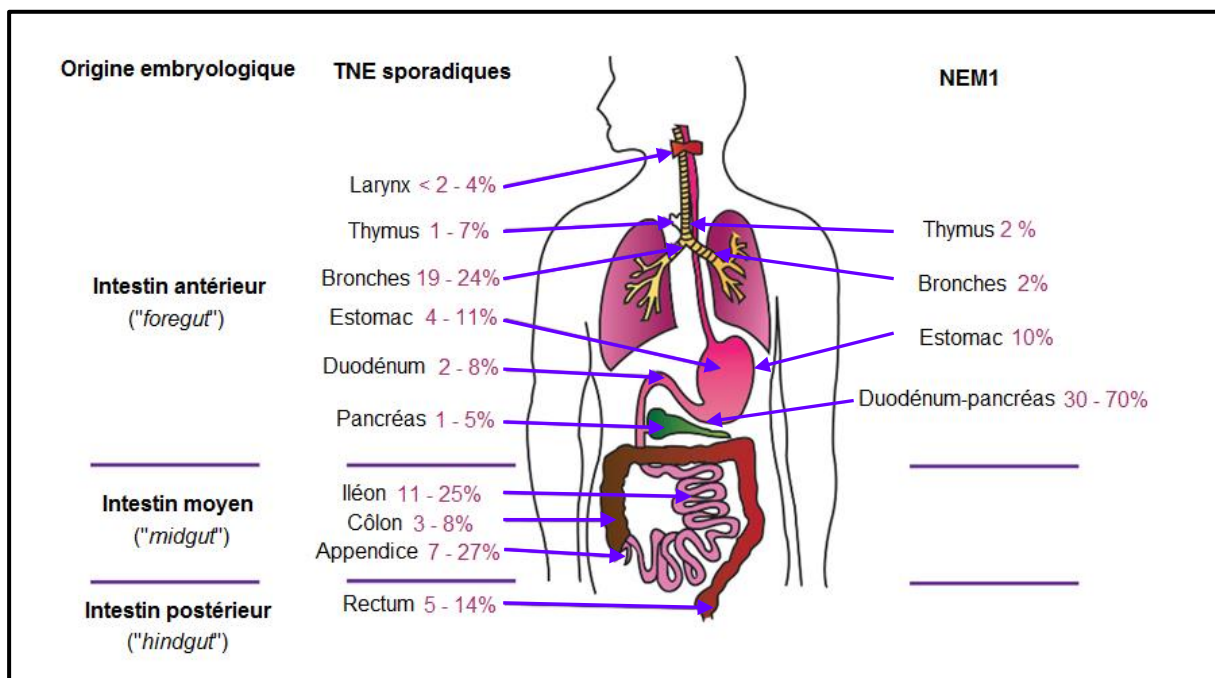


Figure 3 : Principales tumeurs neuroendocrines primitives et leur prévalence, selon leur survenue sporadique ou dans le cadre de la NEM1 (adapté de Baudin *et al.* et de Thakker *et al.*) (3,29)

La distribution des TNE survenant dans un contexte de NEM1 diffère de celle des TNE sporadiques. Les TNE associées à la NEM1 sont dérivées du « foregut », avec une prédominance de TNE duodéno-pancréatiques. En cas de TNE de survenue sporadique, les localisations duodéno-pancréatiques apparaissent en quatrième par ordre de fréquence.

3.1.3 Classifications et caractéristiques cliniques des tumeurs neuroendocrines associées à la NEM1

3.1.3.1 Tumeurs neuroendocrines gastro-duodéno-pancréatiques

3.1.3.1.1 Classification

En 2010, l'Organisation Mondiale de la Santé a proposé une classification des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques en 3 groupes, basée sur l'indice de prolifération Ki-67 et l'index mitotique (**tableau 2**). Les tumeurs neuroendocrines de grade 1 et 2 (G1, G2) sont par définition bien différenciées. Les grades 3 (G3) sont par définition peu différenciés, et appelés carcinomes neuroendocrines (31). Cette classification a initialement été proposée par l'ENETS (*European NeuroEndocrine Tumor Society*) (32,33). Il existe 2 classifications TNM : celle proposée par l'ENETS en 2006, et celle proposée par l'UICC en 2009, qui diffèrent légèrement pour les tumeurs pancréatiques.

Tableau 2 : classification OMS 2010 des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques

Grade	Ki-67	Index mitotique
G1 (tumeur <i>neuroendocrine</i>)	≤ 2 %	< 2
G2 (tumeur neuroendocrine)	3 - 20 %	2 – 20
G3 (carcinome neuroendocrine)	> 20 %	> 20

POINTS CLÉS : CLASSIFICATION OMS DE 2010 DES TUMEURS NEUROENDOCRINES

- La classification des TNE digestives proposée en 2010 par l'OMS est basée sur l'indice de prolifération histologique Ki-67.
- Les TNE avec un Ki-67 ≤ 20% sont par définition bien différenciées (grades 1 et 2).
- Les tumeurs avec un Ki-67 > 20% sont par définition peu différenciées (grades 3) et correspondent aux carcinomes neuroendocrines.

3.1.3.1.2 Caractéristiques cliniques

Les TNE pancréatiques non fonctionnelles sont les plus fréquentes des TNE associées à la NEM1 (50 à 60%) (34). Leur identification représente un enjeu clinique important, pour les raisons suivantes :

- Ces TNE sont définies par l'absence de symptômes cliniques liés à une hypersécrétion hormonale. Elles peuvent produire des hormones et ne pas les sécréter, ou bien les sécréter, sans que leur taux ne soit assez élevé pour provoquer des symptômes. Elles deviennent cliniquement parlantes lorsque leur taille cause une compression des organes de voisinage, ou lorsque surviennent des métastases à distance, à l'origine d'un retard diagnostique significatif (3).
- Bien qu'elles soient le plus souvent bien différenciées (grade 1 ou 2), les métastases associées à ces tumeurs sont fréquentes. La taille du primitif tumoral semble être corrélée à la survenue de métastases, comme l'a montré une étude française de 2006 du groupe d'étude des tumeurs endocrines (GTE) : 18% des patients présentant une TNE pancréatique non fonctionnelle entre 2 et 3 cm avaient des métastases synchrones, et jusqu'à 48% pour les TNE de plus de 3 cm (35).
- Elles sont associées à un plus mauvais pronostic que les tumeurs pancréatiques fonctionnelles (35).

Les TNE duodéno-pancréatiques fonctionnelles sont moins fréquentes que les tumeurs non fonctionnelles. Elles sont définies par une hypersécrétion hormonale responsable de symptômes cliniques :

- Les gastrinomes sont responsables d'ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison par hypersécrétion de gastrine, contribuant à une haute morbi-mortalité, notamment par perforation d'ulcères. La grande majorité (> 95%) correspond à des tumeurs de grade 1 ou 2 de la classification de l'OMS. Ils sont plus fréquents chez les patients de plus de 30 ans. Ils sont le plus souvent situés dans la paroi duodénale, présentent une croissance lente et peuvent métastaser dans les ganglions lymphatiques péripancréatiques ou plus rarement au foie. Ils sont le plus souvent multiples et de petite taille (< 5 mm) (3). La présence de métastases hépatiques est un facteur de mauvais pronostic (36).

- Les insulinomes sont responsables d'hypoglycémie organique par hypersécrétion d'insuline. Ils surviennent plus fréquemment chez les patients de moins de 40 ans. Ils sont quasi exclusivement intra pancréatiques (99%), principalement au niveau du corps ou de la queue (zones pancréatiques les plus riches en îlots de Langerhans), et de taille > 5 mm. Les insulinomes survenant dans le cadre de la NEM1 sont plus volontiers multiples que les insulinomes sporadiques (3). Dans 90 à 95% des cas, ce sont des tumeurs de bon pronostic. La présence de métastases hépatiques assombrit le pronostic (36).
- Les glucagonomes (principalement situés dans la queue du pancréas, responsables de diabète et parfois d'une éruption cutanée : l'érythème nécrolytique migrateur), et les VIPomes, principalement situés dans le pancréas (responsables de diarrhées profuses, flushes et vomissements) sont plus rares (3).

Il existe 3 types de TNE gastriques. Le type 2 est celui rencontré dans un contexte de NEM1. Ces TNE, appelées ECLomes, sont développées aux dépens des cellules neuroendocrines entérochromaffine-like (ECL) de la paroi gastrique. Elles sont classiquement multiples, non sécrétantes, de grade 1 ou 2 de la classification de l'OMS, et surviennent systématiquement dans un contexte de syndrome de Zollinger-Ellison. Le type 1 est rencontré dans un contexte de gastrite atrophique ou de maladie de Biermer, et le type 3 correspond au carcinome neuroendocrine gastrique (37).

POINTS CLÉS : ASPECTS CLINIQUES DES TNE DIGESTIVES RENCONTRÉES DANS LA NEM1

- Les TNE les plus fréquentes dans la NEM1 sont les TNE pancréatiques non fonctionnelles. Elles sont peu symptomatiques du fait de leur caractère non ou peu sécrétant.
- Les TNE pancréatiques non fonctionnelles sont plus fréquemment métastatiques que les TNE pancréatiques fonctionnelles.
- Les TNE pancréatiques non fonctionnelles sont de plus mauvais pronostic que les TNE pancréatiques fonctionnelles.
- Les gastrinomes sont les TNE fonctionnelles les plus fréquentes dans la NEM1.
- Les gastrinomes rencontrés dans la NEM1 sont principalement duodénaux, volontiers multiples et peuvent métastaser aux ganglions péri duodéno-pancréatiques.
- Les insulinomes sont quasi exclusivement intra pancréatiques (99%), et très rarement métastatiques.

3.1.3.2 Tumeurs neuroendocrines pulmonaires et thymiques

En 2004, l'OMS a proposé une classification des TNE broncho-pulmonaires et thymiques. Cette classification est basée sur le grade de différenciation morphologique, l'index mitotique et la nécrose (38). Elle n'inclut pas, comme dans les TNE digestives, l'indice de prolifération Ki-67. On distingue 3 grades tumoraux : bas grade (tumeurs carcinoïdes), grade intermédiaire (tumeur carcinoïde atypique) et haut grade (carcinomes neuroendocrines à grandes ou petites cellules) (**tableau 3**).

Tableau 3 : classification OMS 2004 des tumeurs neuroendocrines pulmonaires et thymiques

	Morphologie	Index mitotique	Nécrose
Bas grade (tumeur carcinoïde)	Bien différenciée	< 2	Aucune
Grade intermédiaire (tumeur carcinoïde atypique)	Bien différenciée	2 – 10	Focale
Haut grade (carcinome neuroendocrine)	Peu différenciée	> 10	Etendue

Les TNE pulmonaires et thymiques sont plus rarement associées à un syndrome d'hypersécrétion hormonale. Le syndrome carcinoïde par hypersécrétion de sérotonine n'est présent que dans 2% des cas de tumeurs carcinoïdes pulmonaires (39). Les syndromes paranéoplasiques sont en revanche plus fréquents, notamment dans les carcinomes neuroendocrines à petites cellules, par production de PTHrp, d'ACTH (syndrome de Cushing) (10%), ou d'ADH (syndrome de Schwartz-Bartter) (15%) (38). La survenue d'une TNE thymique chez un patient NEM1 est de mauvais pronostic (23).

POINTS CLÉS : TNE THORACIQUES RENCONTRÉES DANS LA NEM1

- Les TNE thoraciques sont moins fréquentes dans le cadre de la NEM1 que les TNE duodéno-pancréatiques.
- L'apparition d'une TNE thymique chez un patient NEM1 est un facteur de mauvais pronostic.
- Les TNE thoraciques s'accompagnent souvent d'un syndrome paranéoplasique.

3.1.4 Bilan biologique des TNE

Dans tous les cas, le bilan biologique doit comporter un dosage de la chromogranine A (CgA), dont la concentration sanguine est corrélée avec le volume tumoral. Ce marqueur reste non spécifique, une élévation de la CgA pouvant être secondaire à un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons, une gastrite atrophique, ou un excès de glucocorticoïdes (40,41). Les dernières recommandations de 2012 sur la prise en charge de la NEM1 suggèrent une surveillance au moins annuelle des marqueurs biochimiques détaillés dans le **tableau 4** (3).

Dans les TNE thoraciques, le dosage des métabolites urinaires de la sérotonine a peu d'intérêt, les taux restant normaux dans la grande majorité des cas. En cas de suspicion de syndrome paranéoplasique, différents dosages d'hormones pourront être réalisés (PTHrp, ACTH, ADH etc.) (42).

Tableau 4 : marqueurs biologiques selon le type de syndrome clinique ou tumoral

Clinique	Tumeur	Examen biochimique
-	TNE pancréatique	CgA, polypeptide pancréatique
Syndrome de Zollinger-Ellison	Gastrinome	Gastrine sanguine +/- test de provocation à la sécrétine
Hypoglycémie organique	Insulinome	Insuline, pro-insuline, peptide C sanguins Glycémie +/- test de jeûne 72h
Diabète sucré	Glucagonome	Glucagon sanguin
Diarrhées	VIPome	VIP sanguin

POINTS CLÉS : MARQUEURS BIOLOGIQUES DES TNE DUODÉNO-PANCRÉATIQUES

- Le screening tumoral biologique des TNE duodéno-pancréatiques doit être réalisé annuellement chez les patients atteints de NEM1.
- Le bilan comporte au minimum les dosages sanguins suivants : CgA, glycémie à jeun, insulémie, gastrinémie, polypeptide pancréatique, glucagonémie, VIPémie.

3.2 Atteinte parathyroïdienne

L'atteinte parathyroïdienne correspond à la manifestation la plus fréquente, et survient en moyenne aux alentours de 20-25 ans. Dans la majorité des cas, elle est responsable d'une hyperparathyroïdie primaire par hyperplasie des parathyroïdes ou adénomes parathyroïdiens multiples. L'hypersécrétion de PTH se traduit cliniquement par les signes secondaires à l'hypercalcémie chronique, notamment l'apparition de lithiases urinaires. La diminution de la densité minérale osseuse est plus profonde dans l'hyperparathyroïdie primaire associée aux NEM1 (22).

Sur le plan biologique, l'hyperparathyroïdie primaire se traduit par l'association d'une hypercalcémie, d'une hypophosphorémie, une d'hypercalciurie, et d'une PTH 1-84 élevée ou inadaptée. Il est recommandé de réaliser un dosage de la calcémie et de la PTH sanguine annuellement en cas de NEM1 (3).

POINTS CLÉS : ATTEINTE PARATHYROÏDIENNE DANS LA NEM1

- L'atteinte parathyroïdienne est l'atteinte la plus fréquemment rencontrée dans la NEM1 (90 à 95% des patients).
- Elle correspond à une hyperparathyroïdie primaire, due à une hyperplasie parathyroïdienne ou des adénomes parathyroïdiens multiples.
- Leur dépistage se fait par une biologie annuelle, comportant calcémie et PTH 1-84 sanguine.

3.3 Tumeurs hypophysaires

Les tumeurs hypophysaires sont dans 85% des cas des macroadénomes, et sécrètent le plus souvent de la prolactine ou de l'hormone somatotrope (43). L'invasion locorégionale est plus importante (retrouvée dans 1 cas sur 3) que chez les patients non atteints de NEM1. Le bilan biologique doit se faire annuellement, et comporte un dosage de la prolactine et de l'IGF-1 (3).

3.4 Tumeurs surrénaliennes

Les atteintes surrénaliennes sont fréquentes dans la NEM1 (40%). Dans la grande majorité des cas, elles correspondent à des adénomes (simples ou multiples) ou à une hyperplasie surrénalienne, et sont non fonctionnelles (3). Une étude de 2012 du GTE a montré qu'il existait une hypersécrétion hormonale chez 15% des patients NEM1 avec une atteinte surrénalienne. Cette hypersécrétion hormonale était responsable d'hyperaldostéronisme primaire (hypersécrétion d'aldostérone = adénome de Conn) ou de syndrome de Cushing ACTH-indépendant (hypersécrétion de cortisol). Les phéochromocytomes étaient plus rares (moins de 1% des cas). Les corticosurréalomes représentaient 1% des cas, et jusqu'à 13% des cas en présence de lésion surrénalienne > 1 cm (44).

Les explorations biologiques surrénaliennes (rénine plasmatique, aldostérone sérique, test de freinage à la dexaméthasone, cortisol libre urinaire des 24h, dérivés urinaires des 24h des catécholamines) ne seront réalisées qu'en cas de signes cliniques évocateurs, ou de lésion radiologique supracentimétrique (3).

POINTS CLÉS : ATTEINTES SURRÉNALIENNES DANS LA NEM1

- Les atteintes surrénaliennes surviennent chez 40% des patients atteints de NEM1.
- La grande majorité des cas (85%) correspondent à des adénomes non fonctionnels.
- Un corticosurréalome peut survenir dans 1% des cas.
- Les explorations biologiques des tumeurs surrénaliennes ne sont recommandées qu'en cas de symptomatologie clinique évocatrice, ou de lésion surrénalienne supra centimétrique.

3.5 Méningiomes

Huit pourcent des patients atteints de NEM1 sont porteurs de méningiomes. Ils ne sont pas symptomatiques dans la majorité des cas, et ne sont pas ou peu évolutifs dans 60% des cas (45).

4. L'imagerie morphologique des tumeurs neuroendocrines associées à la NEM1

Le rôle du screening tumoral chez les patients asymptomatiques atteints de NEM1 est l'identification précoce des tumeurs, permettant d'organiser une prise en charge rapide et une réduction de la morbi-mortalité. L'identification et la surveillance des atteintes gastro-pancréatiques et thoraciques est un enjeu majeur. Les critères radiologiques diagnostiques des TNE entrant dans le cadre d'une NEM1 sont les mêmes que ceux des TNE sporadiques. La différence réside dans le fait que les lésions sont plus volontiers multifocales (notamment au niveau pancréatique) et ont un potentiel malin généralement plus faible.

L'imagerie guide la prise en charge thérapeutique selon le nombre de lésions, leur localisation et leur évolutivité (3,46). A l'heure actuelle, les recommandations de 2012 concernant le dépistage et la surveillance des TNE associées à la NEM1 reposent essentiellement sur les examens d'imagerie morphologiques. Les examens d'imagerie moléculaires, dont la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, n'ont pas de place clairement définie. Le rythme de dépistage des atteintes tumorales digestives doit être réalisé annuellement, indifféremment par TDM, IRM ou échoendoscopie. Le dépistage des atteintes thoraciques doit se faire tous les 1 à 2 ans par TDM ou IRM (3).

Nous verrons dans cette partie la place des examens radiologiques dans la prise en charge des TNE associées aux NEM1. L'intérêt de l'imagerie moléculaire dans le cadre de la NEM1, et particulièrement l'intérêt potentiel de l'imagerie moléculaire des récepteurs de la somatostatine, sera développé dans le chapitre suivant.

4.1 Protocoles d'acquisition et séméiologie diagnostique

4.1.1 Scanner

Le protocole d'acquisition doit comprendre une acquisition sans injection de produit de contraste iodé centrée sur le pancréas, puis un temps artériel (15-25 sec) et portal (25-30 sec) en coupes fines (moins de 3 mm, et au mieux de l'ordre du millimètre) sur le foie et le pancréas, puis un temps veineux abdominopelvien (70-90 sec) (47). Une acquisition thoracique sera réalisée dans le cadre du dépistage des TNE thymiques et pulmonaires. Pour faciliter la visualisation des lésions gastroduodénales, l'ingestion d'eau avant l'acquisition permet d'améliorer le contraste (48).

Classiquement, les tumeurs neuroendocrines pancréatiques fonctionnelles sont de petite taille (1-2cm) et présentent un rehaussement artériel intense. Parfois, la lésion présente un aspect kystique, avec rehaussement artériel en anneau. Une taille > 4 cm, un rehaussement hétérogène, un aspect enkysté évoquent une tumeur non fonctionnelle. La taille > 2 cm et la présence de calcifications sont des signes suspects de malignité. Les tumeurs agressives présentent souvent une invasion rétropéritonéale, et métastasent généralement aux ganglions péri-pancréatiques et au foie (48,49).

Les TNE gastroduodénales se présentent généralement comme de petites lésions sous-muqueuses < 2 cm se rehaussant au temps artériel. Leur visualisation est souvent difficile. Malgré leur petite taille, elles présentent des métastases ganglionnaires dans 11 à 50% des cas, et jusqu'à 90% des cas en cas de gastrinome (48).

Le scanner thoracique est la modalité d'imagerie à privilégier pour le bilan initial des TNE thymiques et pulmonaires. Classiquement, les TNE pulmonaires apparaissent sous formes d'opacités arrondies ou ovalaires et sont de taille < 5 cm. Les TNE thymiques correspondent à des masses médiastinales antérieures bien limitées (48).

POINTS CLÉS : ACQUISITION ET SÉMÉIOLOGIE TDM

- Protocole d'acquisition : pancréas sans injection, foie-pancréas aux temps artériel et portal, abdomen-pelvis au temps veineux, +/- thorax.
- Recherche de lésion gastro-duodénale : ingestion d'eau avant l'examen.
- Caractéristique typique d'une TNE duodéno-pancréatique : lésion focale **hyperartérialisée**.
- Lésions pancréatiques à potentiel malin : taille > 2 cm, calcifications.

4.1.2 IRM

Le protocole d'acquisition optimal en IRM pour la détection des TNE duodéno-pancréatiques doit comporter au minimum les séquences suivantes centrées sur le foie et le pancréas : axial T1 avec saturation des graisses, axial T2 avec saturation des graisses, cholangiographie 3D incluant la jonction pancréato-biliaire (afin d'évaluer la distance entre les TNE et le canal pancréatique principal), et axial T1 (si possible en 3D) avec injection de chélates de gadolinium à 30, 70 et 120 secondes (47). Les recommandations actuelles ne font pas mention des séquences pondérées en diffusion et de cartographie du coefficient apparent de diffusion (ADC). Néanmoins, ces techniques de résonance magnétique nucléaire semblent prometteuses dans la détection des TNE pancréatiques, et ont montré leur excellente sensibilité dans la détection des métastases hépatiques (50).

Les lésions pancréatiques sont classiquement en hyposignal T1, hypersignal T2 intense, et présentent un rehaussement artériel après injection de gadolinium (48,49). Le coefficient apparent de diffusion est bien corrélé avec l'indice de prolifération cellulaire Ki-67 des tumeurs, et pourrait être utile pour prédire le potentiel évolutif des tumeurs endocrines pancréatiques (51).

POINTS CLÉS : ACQUISITION ET SÉMÉIOLOGIE IRM

- Protocole d'acquisition : axial T1 FAT-SAT pancréas, axial T2 FAT-SAT pancréas, axial T1 aux temps artériel, portal et veineux, axial diffusion/ADC.
- Caractéristiques typiques d'une TNE duodéno-pancréatique : lésion focale **hyperartérialisée**, en hypersignal T2 et hyposignal T1 spontané.
- Lésions pancréatiques à potentiel malin : intérêt potentiel de l'ADC.

4.1.3 Échoendoscopie

L'échoendoscopie est une méthode sensible pour la détection des TNE duodéno-pancréatique, mais cette technique reste invasive, n'est disponible que dans les centres spécialisés et nécessite un opérateur entraîné. Elle permet la réalisation de biopsies, ou de résections endoscopiques pour les TNE gastriques et duodénales superficielles (49).

Les TNE pancréatiques sont typiquement hypoéchogènes et hypervasculaires. Elle permet de préciser leurs rapports avec les vaisseaux et les canaux pancréatique et biliaire principaux. Elle permet également de détecter d'éventuelles TNE duodénales associées et de préciser l'envahissement ganglionnaire régional (47).

4.2 Performances diagnostiques

Les performances des différentes modalités d'imagerie disponibles pour le screening tumoral des TNE sporadiques et liées aux NEM1 sont résumées en **annexes 1 à 3**.

4.2.1 Dans les TNE sporadiques

Pour les TNE pancréatiques, la technique de détection la plus performante est l'échoendoscopie (sensibilité proche de 100%) (52). Du fait de sa disponibilité, le scanner est la technique la plus utilisée. Selon 5 études, regroupant 162 patients, la sensibilité du scanner dans la détection des TNE gastro-entéro-pancréatiques est de 73% (63-82%) avec une spécificité de 96% (83-100%) (53-57). L'IRM est plus sensible que la TDM pour détecter les lésions pancréatiques : 2 études regroupant 54 patients ont montré une sensibilité de 93% (85-100%) et une spécificité de 88% (75-100%) (58,59).

Les TNE duodénales étant généralement de petite taille, l'IRM et le scanner présentent une sensibilité de détection médiocre des TNE duodénales, avec plus de 80% de lésions manquées (37). Là encore, l'échoendoscopie est plus performante, avec un taux de détection de 63% (60,61).

Dans la détection des métastases hépatiques, 4 études regroupant 135 patients ont montré que le scanner avait une sensibilité de 82% (78-100%) et une spécificité de 92% (83-100%) (62-65). L'IRM semble aussi sensible que le scanner pour détecter les localisations secondaires hépatiques, avec un taux de détection de 82% (80-85%) selon 3 études regroupant 74 patients (65-67). Néanmoins, une étude prospective française de 2005 regroupant 64 patients a montré une meilleure sensibilité de l'IRM (95%) par rapport au scanner (79%) dans la détection des métastases hépatiques de TNE bien différenciées (68). De plus, les études récentes sur les séquences de diffusion ont montré leur supériorité par rapport aux séquences conventionnelles (69).

4.2.2 Dans les TNE associées aux NEM1

La TDM injectée, l'IRM et l'échoendoscopie sont, comme dans les TNE sporadiques, des techniques de choix pour la détection des TNE duodéno-pancréatiques (3,48,49). En 2012, une étude prospective sur 90 patients atteints de NEM1 a montré qu'IRM et échoendoscopie étaient complémentaires dans la détection des lésions pancréatiques (70). Une autre étude de 2012 sur 52 patients atteints de NEM1 a montré une sensibilité de détection préopératoire des lésions pancréatiques de 81% et 100% respectivement pour le scanner et l'échoendoscopie (71). En 2015, une étude sur 41 patients atteints de NEM1 a montré la supériorité de l'échoendoscopie par rapport au scanner, à l'IRM et à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans la détection des lésions pancréatiques (72).

POINTS CLÉS : QUELS EXAMENS RADIOLOGIQUES DANS LA NEM1 ?

- L'échoendoscopie est la technique la plus sensible pour les TNE duodéno-pancréatiques. Mais l'examen est invasif, peu disponible, et opérateur-dépendant
- L'IRM et la TDM semblent aussi sensibles, mais l'apport des séquences de diffusion en IRM pourrait en améliorer grandement la sensibilité.
- La TDM présente les avantages d'être rapide, disponible, et de pouvoir réaliser l'évaluation thoracique dans le même temps d'évaluation

5. Imagerie moléculaire « conventionnelle » dans les tumeurs neuroendocrines

Bien qu'étant un groupe hétérogène de tumeurs, les TNE sont caractérisées par la surexpression de récepteurs de la somatostatine, notamment du sous-type 2 (73). Ce paramètre est à la base de la faisabilité des techniques d'imagerie moléculaire et de la prise en charge thérapeutique par les analogues froids de la somatostatine ou marqués par des radionucléides. Dans le cadre de la NEM1, la place de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine n'est pas clairement définie.

Nous rappellerons dans un premier temps les bases physiologiques permettant l'imagerie moléculaire des TNE. Nous aborderons ensuite l'apport de l'imagerie moléculaire « conventionnelle » dans la prise en charge des TNE

5.1 Bases physiologiques pour l'imagerie moléculaire dans les tumeurs neuroendocrines

5.1.1 Profil d'expression des récepteurs de la somatostatine dans les tissus humains sains

Les récepteurs de la somatostatine (sst) font partie de la famille des récepteurs membranaires couplés à la protéine G. Il existe 5 grands sous-types de récepteurs de la somatostatine : sst1, sst2, sst3, sst4 et sst5. Ils sont exprimés de façon hétérogène par de nombreux tissus humains sains (**tableau 5**) et tumoraux.

Tableau 5 : profil d'expression des récepteurs de la somatostatine dans les tissus humains sains (73–75)

Tissu	sst1	sst2	sst3	sst4	sst5
Hypophyse	+	+	+	+	+
Parathyroïdes	+	-	+	+	-
Thyroïde	+	-	+	+	+
Poumons	+	-	-	+	-
Cœur	-	-	-	-	+
Estomac	+	+	+	+	+
Pancréas	+	+	+	+	+
Foie	+	+	-	-	-
Rate	-	+	-	-	-
Médullosurrénale	-	+	-	-	+
Côlon	+	+	-	-	+

5.1.2 Expression des récepteurs de la somatostatine dans les tumeurs endocrines chez l'homme

Bien qu'étant un groupe hétérogène, les TNE surexpriment dans plus de 85% des cas les récepteurs de la somatostatine (73), principalement le sous-type 2, mais aussi parfois les sous-types 3 et 5 (**tableau 6**) :

- Les TNE duodéno-pancréatiques surexpriment sst2 dans la majorité des cas, et en moindre mesure sst5 et sst1 (76), là aussi avec des différences d'expression selon le type de tumeur. sst4 est rarement surexprimé. Dans une étude de 81 patients atteints de TNE digestives, Papotti *et al.* ont montré que 100% des gastrinomes et glucagonomes surexpriment sst2. Les insulinomes avaient un profil d'expression plus aléatoire, avec une surexpression plus fréquente de sst2 et sst5 (77). Ils ont également montré que les tumeurs de haut grade surexpriment moins les sst que les tumeurs de bas grade (78).
- Les sst2 et sst3 sont les plus fréquemment surexprimés dans les TNE pulmonaires. Là encore, il a été montré que l'expression des sst par la tumeur était corrélée au grade de différenciation (79).

L'expression des récepteurs de la somatostatine dans les autres tumeurs endocrines est variable (**tableau 6**). Les adénomes pituitaires ont un profil d'expression différent selon leur type. Les adénomes somatotropes surexpriment principalement sst2, sst3 et sst5, alors que les non fonctionnels ne surexpriment que sst3 (80). Les tumeurs surrénaliennes bénignes ou malignes surexpriment modérément sst1 et sst2 (81). Les cancers thyroïdiens surexpriment sst2 et sst3 (82). Les adénomes parathyroïdiens ne surexpriment pas les sst (83).

5.1.3 Expression des récepteurs de la somatostatine dans les tumeurs non endocrines chez l'homme

Certaines tumeurs d'origine non endocrinienne surexpriment également les sst (**tableau 7**) (83). C'est le cas des méningiomes, et d'un certain pourcentage de carcinomes canaux mammaires, lymphomes, carcinomes hépatocellulaires, adénocarcinomes prostatiques, adénocarcinomes coliques et cancers du rein.

Tableau 6 : profil d'expression des récepteurs de la somatostatine dans les tumeurs endocrines

Tumeur		sst1	sst2	sst3	sst4	sst5
TNE duodéno-pancréatiques (76,78)	Gastrinomes	-	+	-	-	-
	Glucagonomes	-	+	-	-	-
	Insulinomes (77)	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
TNE pulmonaires (79)		-	+	+	-	+
Adénomes pituitaires (80)	Adénomes somatotropes	-	+	+	-	+
	Adénomes non fonctionnels	-	-	+	-	-
Parathyroïdes	Adénomes (83)	-	-	-	-	-
	Hyperplasies (84)	-	-	-	-	-
Tumeurs surrenaliennes corticales bénignes ou malignes (81)		+	+	-	-	-

Tableau 7 : profil d'expression des sst dans les tumeurs non endocrines

Tumeur	sst1	sst2	sst3	sst4	sst5
Méningiome (73)	-	+	-	-	-
Cancer du sein (85)	+	+	+	+	+/-
Lymphomes (73)	-	+	-	-	-
Carcinome hépatocellulaire (86)	-	+	-	-	-
Cancer de la prostate (87)	+	+	+	-	-
Cancer colorectal (88)	-	+	-	-	+/-

5.1.4 Expression des récepteurs de la somatostatine dans les tissus inflammatoires chez l'homme

Les monocytes et les lymphocytes activés expriment également le récepteur sst2 (89,90). Plusieurs travaux ont montré une surexpression des récepteurs de la somatostatine dans certaines maladies inflammatoires telles que la sarcoïdose ou la polyarthrite rhumatoïde (91,92). Les récepteurs de la somatostatine ne sont donc pas spécifiques des tumeurs neuroendocrines.

POINTS CLÉS : EXPRESSION DES RÉCEPTEURS SST DANS LES TISSUS HUMAINS

- La grande majorité des TNE (85 à 100%) surexprime le récepteur de la somatostatine de sous-type 2.
- Les tumeurs parathyroïdiennes n'expriment classiquement pas sst2.
- Plusieurs tumeurs non endocrines expriment en quantité plus faible sst2 : méningiomes, lymphomes, cancer du sein, cancer de la prostate, CHC, cancer colorectal.
- Un certain nombre de tissus humains sains expriment de façon physiologique les sst : hypophyse, foie, rate, pancréas, médullosurrénale, tube digestif.
- Les monocytes et les lymphocytes activés expriment les récepteurs sst.

5.2 Imagerie moléculaire « conventionnelle » dans les TNE

5.2.1 Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine

5.2.1.1 Modalités de réalisation et d'interprétation

Le radiopharmaceutique classiquement utilisé pour la réalisation de la SRS est le DTPA-octréotide (= pentétréotide) marqué à l' ^{111}In . L' ^{111}In a une demi-vie radioactive de 67 heures et est émetteur gamma (2 pics énergétiques : 173 et 247 keV). L'examen se déroule classiquement sur 2 jours :

- Le premier jour, le radiopharmaceutique est injecté par voie intraveineuse. Entre 4 et 6 heures après injection, des images planaires antérieure et postérieure de la région cervico-thoracique et de l'abdomen sont réalisées.
- Une deuxième acquisition d'images est systématiquement réalisée à 24h, l'accumulation du radiotracer sur les sites pathologiques pouvant être tardif. Des images planaires et une acquisition tomoscintigraphie couplée à une TDM pour correction d'atténuation et repérage anatomique sont recommandées, afin d'améliorer la sensibilité de l'examen.

L'élimination du radiotracer se fait en partie par voie bilio-digestive (2% d'excrétion hépatobiliaire (93)). Ainsi, l'interprétation de l'examen peut être gênée, particulièrement à 24h, où l'accumulation intestinale de traceur est la plus intense. Une préparation digestive est recommandée, par administration la veille et durant la période de l'examen de laxatifs. Une acquisition tardive à 48h peut être utile afin d'améliorer le rapport signal sur bruit (93,94). Toutefois, avec l'acquisition tomoscintigraphique couplée à la TDM (TEMP-TDM), les difficultés d'interprétation sont moindres.

L'intensité de fixation des lésions métastatiques peut être énoncée selon l'échelle visuelle dite de « *Rotterdam* », en comparaison avec la fixation physiologique du foie et de la rate : 0 = pas de fixation, 1 = fixation inférieure au foie, 2 = fixation égale au foie, 3 = fixation supérieure au foie et inférieure à la rate, 4 = fixation supérieure ou égale à la rate (95).

5.2.1.2 Intérêts de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans les TNE

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine apporte des informations complémentaires par rapport au bilan conventionnel. Elle aide à la localisation des tumeurs neuroendocrines, permet de rechercher des métastases, et joue un rôle important dans la prédiction de la réponse à la radiothérapie métabolique vectorisée et dans le suivi thérapeutique (49). La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine a une bonne sensibilité dans la détection des tumeurs endocrines digestives (75 à 100% selon les études), sauf pour l'insulinome (14-53%) en raison d'une expression plus faible des récepteurs de la somatostatine (3,48).

Dans le cadre de la NEM1, la place de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine en routine n'est pas clairement définie dans les dernières recommandations de 2012. Elle peut aider à la localisation tumorale, et reste utile dans la détection des métastases et d'une atteinte neuroendocrine thoracique concomitante (3).

5.2.1.3 Limites de la scintigraphie monophotonique des récepteurs de la somatostatine dans les TNE

Plusieurs facteurs limitent l'efficacité de détection de l'¹¹¹In-pentétréotide. Comme nous le verrons, son affinité pour sst2 est élevée mais reste inférieure à celle de la somatostatine native. Il se fixe également, bien qu'avec une affinité limitée, aux récepteurs sst3 et sst5 (96). La résolution spatiale de l'image reste limitée pour la détection des tumeurs de petite taille, malgré l'amélioration apportée par les acquisitions TEMP-TDM (atténuation sur les images planaires et effet de volume partiel pour l'acquisition TEMP). La visualisation des tumeurs sous-diaphragmatiques peut être gênée par les fixations physiologiques parfois intenses de la rate, du foie et du tractus digestif. L'examen est irradiant (9 mSv en moyenne) (97), et le temps entre les différentes étapes de l'examen est long (24 à 48h).

POINTS CLÉS : SCINTIGRAPHIE DES RÉCEPTEURS DE LA SOMATOSTATINE

- Le traceur le plus couramment utilisé est l'¹¹¹In-pentétréotide (= ¹¹¹In-DTPA-octréotide = Octréoscan[™]).
- L'examen se déroule sur au moins 24h, avec au minimum une acquisition précoce 6h après injection et une acquisition tardive 24h après injection.
- L'intensité de la fixation peut être gradée selon l'échelle visuelle de « Rotterdam », en comparaison avec la fixation hépatosplénique.
- Selon les recommandations de 2012 sur la prise en charge des patients atteints de NEM1, la place de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est mal définie : elle peut aider à la localisation tumorale, et reste utile dans la détection des métastases et d'une atteinte neuroendocrine thoracique concomitante.
- La scintigraphie présente comme principales limites une résolution spatiale limitée (malgré l'amélioration apportée par les acquisitions tomographiques), une interprétation parfois difficile sur la région abdominale du fait de l'élimination bilio-digestive du traceur, et une irradiation non négligeable (9 mSv en moyenne).

5.2.2 Tomographie par émission de positons au ¹⁸F-FDG

Bien que le ¹⁸F-FDG ne s'est pas révélé être un bon marqueur pour le bilan d'extension des TNE, ce traceur a une utilité dans certaines situations :

- Il présente une meilleure sensibilité que la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans les tumeurs peu différenciées, notamment lorsque le Ki-67 $\geq 20\%$, et est utile en complément de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine pour les tumeurs avec un Ki-67 compris entre 10 et 20% (98–100). Il peut être également proposé en cas de maladie métastatique ou de primitif inconnu en fonction du contexte (101).
- En 2010, une étude sur 98 patients atteints de TNE a montré que la TEP était un facteur pronostique indépendant en terme de survie globale, quelle que soit la valeur du Ki-67 (102).
- Comme dans les TNE digestives, la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG peut être utilisée dans les TNE thymiques et pulmonaires moins différenciées, et constitue, en cas de positivité, un facteur pronostique défavorable (42,102).

POINTS CLÉS : TEP-TDM AU ¹⁸F-FDG

- La TEP-TDM au ¹⁸F-FDG n'a pas d'intérêt dans le bilan des TNE tout venant.
- L'examen est préféré en cas de carcinome neuroendocrine (grade 3), et reste utile en complément de la SRS en cas de TNE de grade 2 avec un Ki-67 > 10%.
- Un examen TEP-TDM au ¹⁸F-FDG positif constitue un facteur indépendant de mauvais pronostique.

6. La TEP-TDM des récepteurs de la somatostatine comme nouvel outil d'imagerie moléculaire dans l'évaluation des TNE

L'imagerie TEP-TDM des récepteurs de la somatostatine (SR-TEP) est utilisée depuis le milieu des années 2000 dans plusieurs pays d'Europe. Sa disponibilité est encore très restreinte en France, et limitée à des protocoles de recherche.

Nous verrons dans un premier temps quelques notions de radiopharmacie sur les analogues de la somatostatine radiomarqués pour l'imagerie TEP. Nous expliquerons ensuite les modalités de réalisation et d'interprétation de la TEP-TDM des récepteurs de la somatostatine. Enfin, nous aborderons quelques éléments de la littérature sur l'apport de la TEP-TDM des récepteurs de la somatostatine dans les TNE.

6.1 Chimie du ⁶⁸Ga radiopharmacie appliquée aux analogues de la somatostatine

6.1.1 Le gallium 68

Le gallium est un métal de post-transition du groupe 13. Sa masse atomique est de 69,72 g/mol (103). La chimie du gallium présente beaucoup de similitudes avec celle de l'indium. Le Ga³⁺ est un acide fort de Lewis. Son caractère acide à l'état d'oxydation (+III) conduit le centre métallique à se coordonner avec des espèces donneuses riches en électrons (104).

Le gallium 68 est un émetteur de positons : il se désintègre en émettant une particule β^+ dans 89% des cas ou par capture électronique dans 11% des cas. L'énergie maximale du β^+ est de 1899 keV et son parcours moyen est de 2,8mm (contre 0,5 mm pour le β^+ du ¹⁸F). Il émet également dans 3,22% des cas un photon γ de haute énergie (1077 keV). Il décroît en ⁶⁸Zn (qui est un élément stable), avec une demi-vie de 68 minutes. Son schéma de désintégration est présent en **figure 4** (105).

Le gallium 68 est un produit de filiation radioactive issu de la désintégration de l'élément père, le germanium 68. C'est donc un produit de générateur, à la différence du fluor 18 utilisé en routine, qui est un produit de cyclotron. Le germanium 68 est produit en réacteur.

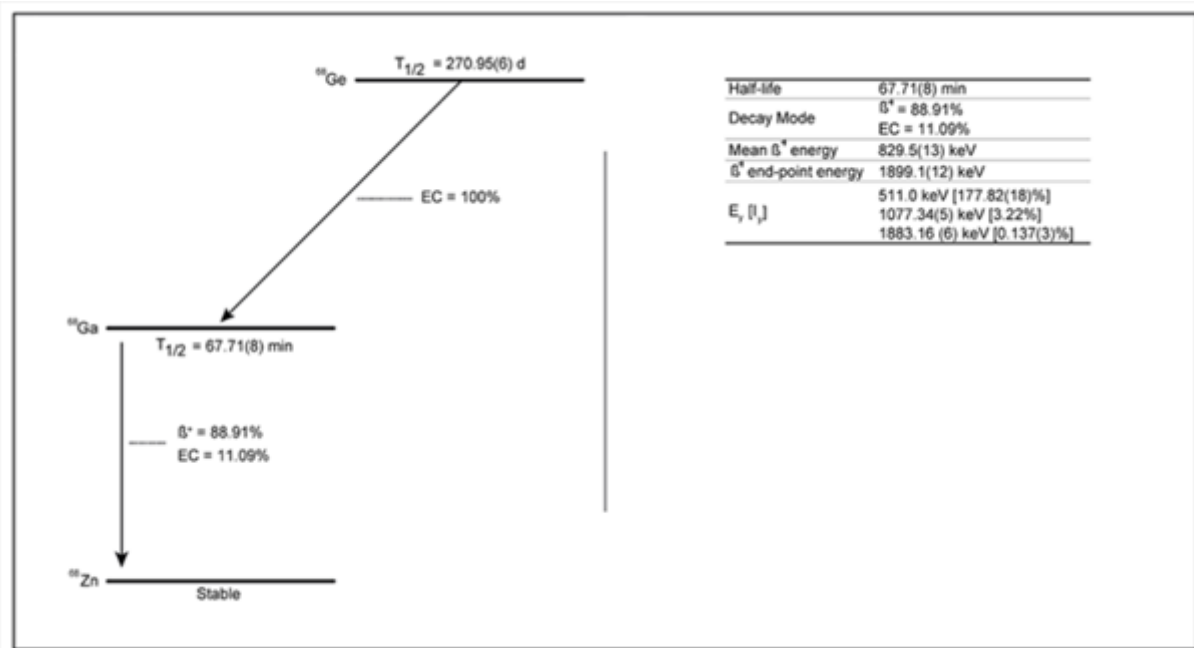


Figure 4 : schéma de désintégration du gallium 68 (adapté de Morgat *et al.* (106))

6.1.2 Les générateurs de ^{68}Ga

Depuis plusieurs années, les générateurs sont utilisés en routine dans les services de médecine nucléaire pour la production du $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Actuellement, la technique tend à se développer pour la production du ^{68}Ga .

6.1.2.1 Principe de fonctionnement d'un générateur

Un générateur est constitué de deux radionucléides issus d'une même filiation (père et fils). Le père est fixé sur une matrice. Le fils est récupéré grâce à un solvant (éluat). Dans le cas du générateur Ge/Ga, le ^{68}Ge est l'élément père qui se désintègre en son élément fils, le ^{68}Ga , par capture électronique pure avec une demi-vie de 271 jours (**figure 5**) (105).

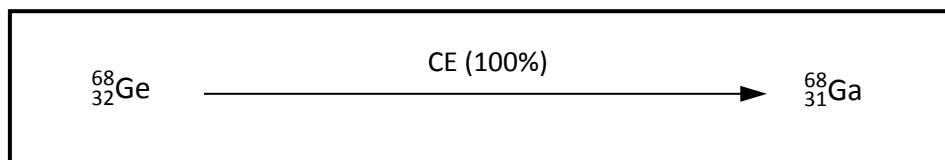


Figure 5 : filiation radioactive $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Différents types de matrices sont utilisables pour la fabrication de générateurs Ge/Ga. Parmi les matrices inorganiques, le dioxyde de titane (TiO₂) et le dioxyde d'étain (SiO₂) présentent des caractéristiques adaptées. Parmi les matrices organiques, le pyrogallol est adapté. Le solvant permettant une élution du ⁶⁸Ga sous forme ionique doit être acide. Le solvant d'élution le plus adapté est l'acide chlorhydrique dilué (de l'ordre de 0.01-0.1M) (107).

D'un point de vue pratique, la durée d'utilisation d'un générateur Ge/Ga dépend de son activité mais peut aller jusqu'à 1 an pour un générateur de 1.85 GBq. Le générateur peut être élué de façon répétée dans la journée. La moitié de l'activité maximale de ⁶⁸Ga disponible est obtenue au bout d'une heure après élution (108).

6.1.2.2 Principaux générateurs de ⁶⁸Ga disponibles

Seuls quelques accélérateurs dans le monde ont la capacité de produire du ⁶⁸Ge, et 4 en produisent de manière routinière : le cyclotron d'Obninsk en Russie, le cyclotron d'Ithemba en Afrique du Sud et les laboratoires nationaux de Brookhaven et de Los Alamos aux Etats-Unis (109). Plusieurs générateurs sont commercialisés. Leurs caractéristiques sont présentées dans le **tableau 8**.

Tableau 8 : caractéristiques des principaux générateurs commercialisés

	Cyclotron Co Ltd Obninsk	Eckert and Ziegler	Ithemba	Isotope Technologies Garching (ITG)
Origine	Russie	Etats-Unis	Afrique du Sud	Allemagne
Matrice	TiO ₂	TiO ₂	SiO ₂	Pyrogallol
Solvant d'élution	HCl 0,1 M	HCl 0,1 M	HCl 0,6 M	HCl 0,05 M
Rendement d'élution %	70 – 80	> 70	75	80
% de ⁶⁸Ge de l'activité contenue dans l'éluat	< 0,01	< 0,0001	< 0,01	< 0,005

6.1.3 Synthèse des analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga

6.1.3.1 Radiomarquage

Le marquage du vecteur par le ^{68}Ga nécessite la présence d'un chélatant qui complexe le métal et reste lié à la molécule *in vivo*. Le chélatant le plus utilisé pour le marquage du ^{68}Ga est l'acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétraacétique ou DOTA (**figure 6**). Il forme un complexe stable *in vivo*.

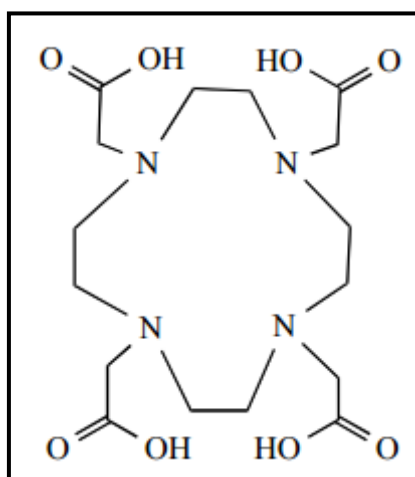


Figure 6 : structure du DOTA

La réaction de marquage se fait en mettant en contact le peptide d'intérêt, sur lequel est fixé le chélatant DOTA, avec l'éluat contenant le ^{68}Ga sous forme ionique, et nécessite plusieurs conditions :

- le DOTA a une affinité élevée pour les métaux à un pH compris entre 3 et 5 (110). Une solution tampon sera donc utilisée afin de maintenir le pH à un niveau adéquat.
- un chauffage est indispensable pour catalyser la réaction. Or, une température de plus de 100°C entraîne une dénaturation du peptide, qui ne s'adsorbe pas correctement sur la colonne de purification. Ainsi, pour une bonne réaction de radiomarquage, il est préconisé de chauffer la préparation à 90°C (111).

6.1.3.2 Purification

Cette étape permet d'éliminer les formes ioniques du ^{68}Ga qui n'ont pas réagi avec les peptides, le ^{68}Ge et les impuretés métalliques résiduelles issues de l'éluat. Elle se fait par chromatographie sur colonne en phase inverse de silice greffée, appelée C₁₈. Les peptides marqués sont ensuite élués par de l'éthanol (112).

6.1.3.3 Formulation de la solution injectable

Le produit est ensuite formulé dans un mélange de tampons et ajusté avec du sérum physiologique NaCl 0,9%. Il est ensuite stérilisé par filtration au moyen d'un filtre 0,22 µm, et recueilli dans un flacon stérile (113).

6.1.3.4 Contrôle qualité de la préparation

Le contrôle qualité de la préparation finale se base sur la monographie du ⁶⁸Ga-DOTA-TOC publiée par la Pharmacopée Européenne en 2013. Les critères de qualité sont la qualité organoleptique de la préparation, la vérification de la période de la préparation, l'identification du peptide marqué par chromatographie liquide haute performance (CLHP), la pureté radionucléidique par spectrométrie gamma, la pureté radiochimique par chromatographie, le pH, la stérilité et l'absence d'endotoxines (114).

6.1.4 Les analogues de la somatostatine marqués au ⁶⁸Ga

6.1.4.1 Affinité des analogues de la somatostatine à usage diagnostique et thérapeutique aux différents sous-types de récepteurs

Comme nous l'avons vu, les tumeurs neuroendocrines surexpriment les récepteurs de la somatostatine, principalement le sous-type 2, et parfois les sous-types 3 et 5. Cette surexpression des récepteurs de la somatostatine est à la base de la faisabilité des techniques d'imagerie moléculaire et de la prise en charge thérapeutique par les analogues froids de la somatostatine ou marqués par des radionucléides. Leur constantes d'affinité sont résumées dans le **tableau 9** (plus la valeur est faible, plus l'affinité de liaison aux récepteurs est grande).

Couramment, le vecteur utilisé en scintigraphie conventionnelle est le DTPA-octréotide (pentétréotide) marqué à l'¹¹¹In (OctréoScan®). Il se fixe principalement sur les sst2 (94).

A l'heure actuelle, 3 peptides analogues de la somatostatine peuvent être marqués avec le ^{68}Ga , permettant une imagerie des récepteurs de la somatostatine exploitant la technologie TEP :

- Le ^{68}Ga -DOTA-TOC (^{68}Ga -DOTA, Tyr³]-octréotide) fut le premier peptide marqué au ^{68}Ga utilisé en clinique. Il possède une affinité élevée pour sst2 et sst5.
- Le ^{68}Ga -DOTA-TATE (^{68}Ga -DOTA, Tyr³, Thr⁸]-octréotide) se distingue par sa haute affinité pour sst2.
- Le ^{68}Ga -DOTA-NOC (^{68}Ga -DOTA, 1-Nal³]-octréotide), le plus récent, présente une affinité pour sst2, sst5 mais aussi sst3.

Ces peptides ont une affinité similaire ou accrue pour le sous-type 2 des sst par rapport à l' ^{111}In -DTPA-octréotide.

Tableau 9 : constantes d'affinité des différents ligands des récepteurs de la somatostatine (Kd : nM) (115,116)

Peptides	sst1	sst2	sst3	sst4	sst5
Somatostatine	5,2	2,7	7,7	5,6	4,0
Octréotide	> 10000	2	187	> 1000	> 1000
In-DTPA-octréotide	> 10000	22	182	> 1000	237
Ga-DOTA-TOC	> 10000	2,5	613	> 1000	73
Ga-DOTA-TATE	> 10000	0,2	> 1000	300	377
Ga-DOTA-NOC	> 10000	1,9	40	260	7,2

6.1.4.2 Biodistribution

Les analogues de la somatostatine sont rapidement éliminés du sang circulant par voie urinaire. L'excrétion rénale suit un modèle bi-exponentiel et est complète à 4h. L'activité est maximale dans les tissus tumoraux à 70 min. Les analogues de la somatostatine se fixent aux tissus et organes exprimant les sst, entraînant de nombreuses fixations physiologiques d'intensité variable : foie, rate, reins, surrénales, pancréas, hypophyse, estomac, tube digestif (117).

6.1.4.3 Dosimétrie patients

Du point de vue dosimétrique, l'irradiation du patient est plus faible avec les traceurs gallés (3 mSv) par rapport à la scintigraphie aux analogues de la somatostatine (9 mSv). Les facteurs de conversion de dose efficace par MBq injecté selon le traceur sont résumés dans le **tableau 10** (118).

Tableau 10 : facteurs de conversion de dose efficace des 3 principaux radiopharmaceutiques analogues de la somatostatine TEP

Radiopharmaceutique	Facteurs de conversion de dose efficace (mSv/MBq)
⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	Homme : $2,2 \times 10^{-2}$ Femme : $2,5 \times 10^{-2}$
⁶⁸ Ga-DOTA-NOC	$1,7 \times 10^{-2}$
⁶⁸ Ga-DOTA-TATE	$1,3 \times 10^{-2}$

POINTS CLÉS : RADIOPHARMACIE

- Le ⁶⁸Ga est un isotope radio-métal se désintégrant principalement par émission β^+ (89%) d'énergie maximale = 1,899 MeV. Sa demi-vie radioactive est de 68 minutes.
- Le ⁶⁸Ga est un produit de générateur ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga. La demi-vie radioactive du ⁶⁸Ge est de 271 jours.
- Le marquage du vecteur par le ⁶⁸Ga nécessite l'utilisation d'un chélatant permettant de complexer le métal. Le plus utilisé est le DOTA.
- Les 3 principaux médicaments radiopharmaceutiques (MRP) analogues de la somatostatine marqués par le ⁶⁸Ga utilisés en clinique sont le ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, le ⁶⁸Ga-DOTA-NOC et le ⁶⁸Ga-DOTA-TATE.
- A la différence de l'¹¹¹In-pentétréotide, ces MRP sont principalement éliminés de l'organisme humain par voie urinaire.
- Le Ga-DOTA-TOC et le Ga-DOTA-NOC ont une affinité pour sst2 en moyenne 10 fois plus faible que le Ga-DOTA-TATE, mais équivalente à la somatostatine naturelle.
- L'¹¹¹In-pentétréotide a une affinité pour sst2 100 fois plus faible que le Ga-DOTA-TATE.
- Le Ga-DOTA-TATE est quasiment spécifique de sst2
- Le Ga-DOTA-TOC se fixe au récepteur sst2 et en partie à sst5.
- Le Ga-DOTA-NOC est moins spécifique de sst2, et se fixe également à sst3 et sst5.

6.2 TEP-TDM des récepteurs de la somatostatine aux analogues marqués au ⁶⁸Ga

6.2.1 Déroulement de l'examen

6.2.1.1 Préparation du patient

Aucune préparation particulière n'est requise avant réalisation de l'examen. Bien que certains auteurs recommandent un arrêt des analogues froids de la somatostatine avant la réalisation de l'examen, il n'existe pas de preuves dans la littérature qu'une réalisation de l'examen sous analogues froids en diminue la sensibilité. Au mieux, l'examen sera réalisé la veille de l'injection mensuelle des analogues. L'administration du traceur nécessite la pose d'une voie veineuse (117).

6.2.1.2 Administration du radiotracer

L'administration du radiopharmaceutique se fait par voie intraveineuse. L'activité administrée doit être comprise entre 100 et 200 MBq, avec un minimum de 100 MBq. Les recommandations de l'EANM de 2010 suggèrent d'injecter une quantité de peptides inférieure à 50 µg (117).

6.2.1.3 Acquisition et reconstruction

Les données doivent être acquises sur système dédié TEP-TDM, au mieux en mode 3D. Il est recommandé de débiter l'acquisition entre 45 et 90 minutes après l'injection, du sommet du crâne à la racine des cuisses.

Les images tomographiques doivent être reconstruites selon un algorithme de reconstruction itératif, avec technologie de temps de vol lorsque celle-ci est disponible. Le processus de reconstruction doit inclure les corrections habituelles (atténuation basée sur la carte CT, décroissance radioactive, temps mort, normalisation, diffusés) (117).

6.2.2 Fixations physiologiques

Les récepteurs sst sont exprimés par de nombreux organes. Les fixations physiologiques les plus intenses sont retrouvées dans la rate, suivie par les surrénales, les reins, l'hypophyse et le foie. La thyroïde, les glandes salivaires, l'estomac et les intestins peuvent également fixer le traceur (**figure 7**). Le pancréas fixe le traceur de façon inconstante, notamment au niveau de l'uncus, et ce quel que soit le traceur (DOTA-TATE, DOTA-NOC, DOTA-TOC). Les études de biodistribution ont montré une fixation généralement plus intense avec le DOTA-TOC (119) (SUVmax moyenne = 10,5) et le DOTA-TATE (120)

(SUVmax moyenne = 9,2) par rapport au DOTA-NOC (121) (SUVmax moyenne = 5,8). Cette différence d'intensité de fixation s'explique par les différences d'affinité des traceurs aux récepteurs sst, comme nous l'avons vu précédemment.

POINTS CLÉS : DÉROULEMENT DE L'EXAMEN TEP-TDM AUX ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE ET FIXATIONS PHYSIOLOGIQUES

- L'administration du MRP se fait par voie IV, avec une activité comprise entre 100 et 200 MBq. L'acquisition des images est réalisée environ 60 minutes après injection.
- L'hypophyse, la rate, les reins, la médullosurrénale et le foie présentent une fixation physiologique relativement intense.
- De façon inconstante, il peut exister une fixation intense physiologique de l'uncus pancréatique, quel que soit le MRP utilisé.

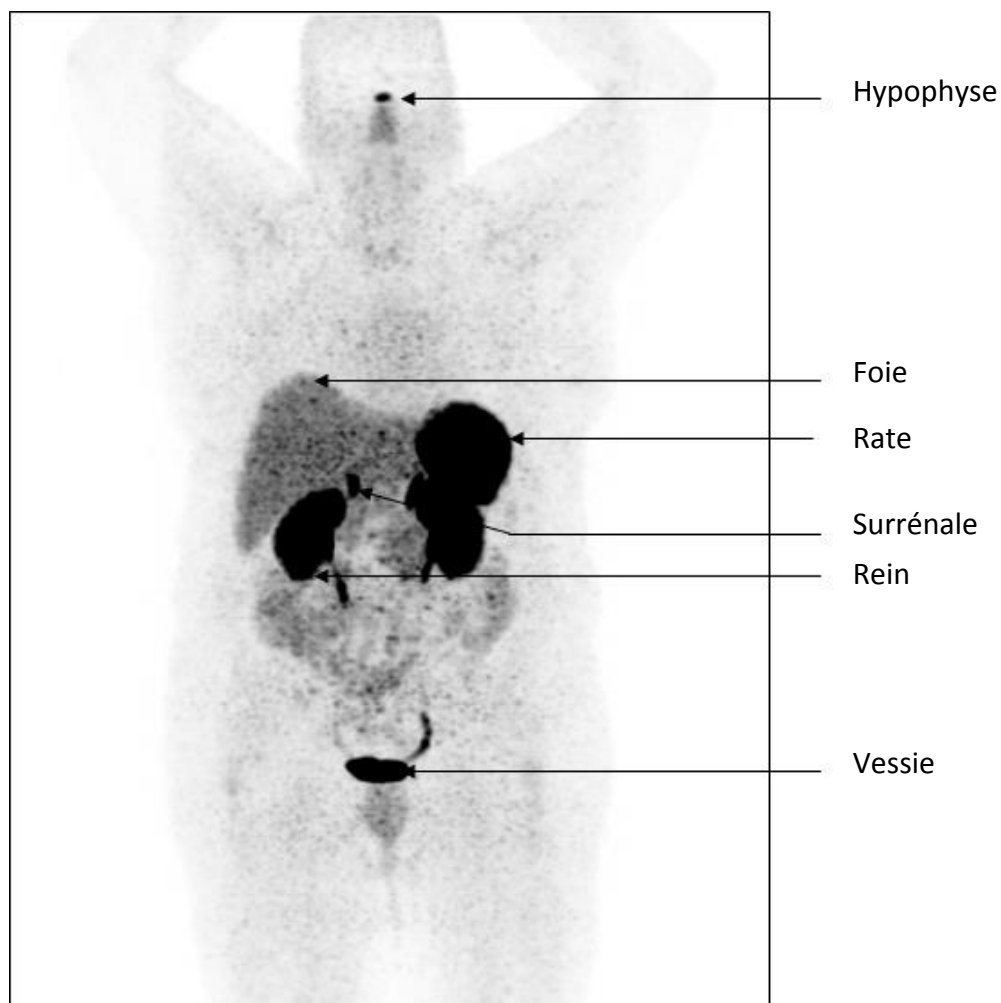


Figure 7 : fixations physiologiques en TEP au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC

6.2.3 Pièges et artéfacts

6.2.3.1 Pancréas

Au niveau pancréatique, il existe une fixation physiologique de l'uncus pouvant être parfois intense. Cette fixation aurait une explication embryologique et histologique, avec une prédominance d'îlots cellulaires endocrines au niveau de l'uncus, ou par hyperplasie cellulaire à ce niveau (117,122,123). En 2013, l'équipe de Kroiss a étudié les fixations du ^{68}Ga -DOTA-TOC dans les tumeurs neuroendocrines et les tissus sains sur 390 examens réalisés chez 249 patients. Sur cette série de patients, une SUVmax > 17,1 avait une spécificité de 93,6% et une sensibilité de 90% pour distinguer une fixation uncinée pathologique et physiologique (119). Une étude de 2014 sur 316 examens TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC réalisés dans le cadre du diagnostic et du suivi de patients atteints de TNE pancréatiques s'est intéressée aux paramètres de semi-quantification dans la distinction des fixations uncinées physiologiques et pathologiques (SUVmax et ratio SUVmax lésionnel/SUVmax hépatique). Ces paramètres ne permettaient pas de distinguer clairement fixation uncinée physiologique et pathologique, en raison d'un chevauchement des paramètres quantitatifs (124). Dans une revue des pièges et artéfacts parue en 2015 en imagerie au ^{68}Ga -DOTA-TATE, Hofman *et al.* suggèrent d'interpréter avec prudence les fixations de l'uncus pancréatique, une description exagérée de cette fixation intense pouvant être néfaste pour le patient, notamment si elle conduit à une intervention chirurgicale. Ainsi, en cas de doute sur une fixation intense de l'uncus, il est recommandé de la confronter à un bilan morphologique scannographique ou par IRM (123).

6.2.3.2 Rate

Chez les patients splénectomisés, des nodules de splénose intra abdominaux peuvent se développer. Ces nodules, tout comme la rate normale, fixent intensément le traceur, et peuvent être pris à tort pour des nodules de carcinose péritonéale. En cas de doute, une scintigraphie aux globules rouges « fragilisés » marqués au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ peut être utile. La présence d'une rate intra pancréatique peut également être source d'erreur, et être pris à tort pour une TNE de la queue du pancréas (123,125).

6.2.3.3 Processus ostéoblastiques

Les ostéoblastes expriment les sst2. Les remaniements osseux dégénératifs, les fractures, la dysplasie fibreuse et les hémangiomes vertébraux peuvent donc être hyperfixants. Ces entités sont facilement différenciables d'une hyperfixation pathologique, en raison de leur faible intensité, et grâce aux données morphologiques apportées par le scanner (123).

6.2.3.4 Processus inflammatoires

Les monocytes et les lymphocytes activés expriment également le récepteur sst2 (89,90). Les sites inflammatoires peuvent ainsi également fixer ces différents traceurs, en général à de faibles intensités de fixation (123).

POINTS CLÉS : PIÈGES ET ARTÉFACTS EN SR-TEP

- L'interprétation des fixations au niveau de l'uncus pancréatique doit être prudente, et corrélée aux données d'une imagerie anatomique dédiée (TDM ou IRM).
- La présence de nodules de splénose (en cas d'antécédent de splénectomie) peut mimer une carcinose péritonéale.
- L'existence d'une rate intrapancréatique peut mimer une TNE de la queue du pancréas.

6.3 Place des analogues de la somatostatine marqués au ⁶⁸Ga dans la prise en charge des TNE

6.3.1 Intérêts potentiels de la TEP-TDM des récepteurs de la somatostatine vs la scintigraphie monophotonique

La technologie TEP-TDM présente plusieurs avantages par rapport à la scintigraphie monophotonique, justifiant les nombreuses études et avancées dans le domaine de la recherche afin de développer son utilisation en pratique courante dans le domaine des TNE. Cette technique permet de dépasser les capacités de résolution spatiale des gamma-caméras actuelles (15-20 mm pour les gamma-caméras vs 5 à 6 mm pour les machines TEP). L'amélioration de cette résolution spatiale permet la détection de lésions plus petites ou exprimant faiblement les sst. Elle permet un bilan et une cartographie des lésions corps entier, d'un seul tenant, 1h après injection du radiopharmaceutique, contrairement à la

scintigraphie conventionnelle qui, comme nous l'avons vu plus haut, nécessite au moins deux acquisitions, en général 6h et 24h après injection du radiopharmaceutique. Elle présente également des avantages du point de vue dosimétrique, avec des doses efficaces plus faibles pour les analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga (9 mSv en moyenne pour l'Octréoscan®; 0,05 mSv/MBq, vs 3 mSv en moyenne pour la SR-TEP; 0,02 mSv/MBq) (97,118).

6.3.2 Place de la TEP-TDM des récepteurs de la somatostatine dans les TNE : exemple du ^{68}Ga -DOTA-TOC

6.3.2.1 Exactitude diagnostique

6.3.2.1.1 Par rapport aux scanner et à l' ^{111}In -pentétréotide

Les premières études pilotes sur la TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC ont été publiées en 2001 et 2003 sur 8 et 4 patients atteints de TNE, avec des résultats encourageants. Dans l'étude de 2001, sur les 40 lésions cibles prédéfinies en TDM et/ou scanner, la TEP retrouvait 100% des lésions (contre 85% en scintigraphie à l' ^{111}In -pentétréotide), et plus de 30% de lésions additionnelles par rapport aux examens morphologiques (126).

Des études de plus grande envergure ont été publiées à partir de 2007 : l'équipe de Buchmann a comparé la TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC avec la scintigraphie à l' ^{111}In -pentétréotide chez 27 patients atteints de TNE. La TEP faisait mieux que la scintigraphie conventionnelle dans la détection des lésions pulmonaires et osseuses, et aussi bien dans la détection des lésions hépatiques et cérébrales (127). Toujours en 2007, l'équipe de Gabriel *et al.* a comparé la TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC à la tomoscintigraphie à l' ^{111}In -pentétréotide et au scanner sur 84 patients atteints de TNE ou paragangliomes. La TEP montrait une sensibilité de 97%, une spécificité de 92%, et une exactitude de 96% (versus 52%, 92% et 58% pour la tomoscintigraphie et 61%, 71% et 63% pour le scanner). Cet article a montré que les données de la TEP entraînaient une modification de la prise en charge thérapeutique dans 20% des cas comparé au scanner, et dans 15% des cas comparé à la tomoscintigraphie. La combinaison TEP et TDM avait la meilleure efficacité de détection (128). En 2009, l'équipe de Putzer a montré la supériorité de la TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC dans la détection précoce des métastases osseuses, comparé au scanner ou la scintigraphie conventionnelle, chez 51 patients atteints de TNE (129). En 2010, une étude s'est intéressée à la détection des TNE duodéno-pancréatiques chez 19 patients, en comparant TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC,

échoendoscopie et scanner injecté, et montrant une efficacité comparable (130). Une autre étude de 2011 s'est intéressée au rôle de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC dans le diagnostic et le bilan d'extension chez 20 patients porteurs de TNE pancréatiques en le comparant au scanner injecté et à la TEP-TDM au ^{18}F -FDG. La TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC a permis de mettre en évidence le primitif pancréatique chez tous les patients, le scanner chez 15 patients et la TEP-TDM au ^{18}F -FDG chez seulement 2 patients. La TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC a mis en évidence des métastases chez 13 patients, le scanner chez 7 patients et la TEP-TDM au ^{18}F -FDG chez 2 patients (131). En 2014, une autre étude sur 316 examens TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC réalisés dans le cadre du diagnostic et du suivi de patients atteints de TNE pancréatiques a montré que la TEP permettait de découvrir 28,6% de lésions supplémentaires par rapport aux examens conventionnels (124).

6.3.2.1.2 Par rapport à l'IRM

En 2012, l'équipe de Schreiter s'est intéressée à l'intérêt de la fusion d'images réalisée à posteriori entre TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC et IRM injectée dans la détection des métastases hépatiques de TNE. Sur les 22 patients enrôlés, 171 métastases hépatiques ont été détectées. La TEP-TDM avait une sensibilité de détection de 73,5%, l'IRM de 87,6% et la fusion TEP-IRM de 91,2%, avec une différence statistiquement significative pour les images de fusion versus chaque modalité séparée (132). En 2013, une étude a comparé la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC avec injection de produit de contraste iodé à l'IRM corps entier dans la détection des lésions métastatiques chez 51 patients atteints de TNE. TEP-TDM et IRM corps entier ont montré des résultats comparables en termes de sensibilité et spécificité. La TEP-TDM était supérieure pour détecter les métastases pulmonaires et ganglionnaires, alors que l'IRM corps entier était supérieure pour les métastases hépatiques et osseuses (133).

6.3.2.2 Apport dans la radiothérapie métabolique vectorisée

Plusieurs études ont montré la capacité de la TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC à sélectionner les patients atteints de TNE éligibles à une radiothérapie métabolique vectorisée. Certaines études ont montré que l'intensité de la fixation mesurée semi-quantitativement via la SUVmax était prédictive de la réponse thérapeutique (134–137). Elle serait un bon reflet pour la thérapie à l' ^{90}Y -DOTA-TOC alors que le ^{68}Ga -DOTA-TATE serait mieux pour le traitement au ^{177}Lu -DOTA-TATE.

6.3.3 Place de la TEMP-TDM des récepteurs de la somatostatine dans la NEM1

A l'heure actuelle, 3 études font l'objet de l'apport de la TEP-TDM dans le cadre des NEM. Une étude rétrospective de 2012 réalisée par l'équipe allemande de Froeling *et al.* a évalué l'impact de l'examen TEP-TDM ^{68}Ga -DOTA-TOC chez 21 patients atteints de NEM quel que soit le type. La TEP retrouvait significativement plus de lésions que la TDM et a eu un impact sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique dans 48% des cas (138). Une étude plus récente publiée en 2015 par l'équipe indienne de Sharma *et al.* a évalué de façon rétrospective les performances diagnostiques de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-NOC chez 33 patients atteints de NEM1 et NEM2, et a montré une sensibilité de détection des lésions de 93% (139). Une autre étude de 2015, publiée par l'équipe américaine de Sadowski *et al.* a évalué prospectivement la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TATE chez 26 patients atteints de NEM1. La TEP-TDM avait une meilleure sensibilité que la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine et le scanner dans la détection des lésions neuroendocrines (140).

6.4 Place des analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga au-delà des TNE

Au-delà de l'utilité dans la prise en charge initiale des tumeurs neuroendocrines, les radiopharmaceutiques analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga ont montré leur utilité potentielle dans plusieurs situations cliniques :

- Mise en évidence du primitif dans un contexte de CUP syndrome (« *carcinoma with unknown primary* ») ou en cas de récurrence (141–143).
- Bilan d'extension des paragangliomes, notamment avec une sensibilité supérieure à la ^{18}F -FDOPA en cas de maladie multifocale ou métastatique (144–146).
- Diagnostic et planification de la radiothérapie dans les méningiomes, particulièrement en cas de localisation à la base du crâne (147,148).

POINTS CLÉS : AVANTAGES ET PLACE DE LA SR-TEP EN PRATIQUE CLINIQUE

- La SR-TEP présente plusieurs avantages par rapport à la SRS : amélioration de la résolution spatiale, rapidité de l'examen (une acquisition 1h après injection vs deux acquisitions à 6h et 24h après injection), amélioration du contraste (élimination digestive faible), irradiation moindre.
- La SR-TEP a montré sa supériorité en termes d'efficacité diagnostique dans la détection des lésions de nature neuroendocrine par rapport à la SRS.
- Certaines études ont montré une meilleure efficacité de détection lésionnelle de la SR-TEP par rapport à la TDM et/ou l'IRM, notamment dans la détection des localisations métastatiques ganglionnaires, pulmonaires et osseuses.
- A l'heure actuelle, 3 études ont évalué l'intérêt de la SR-TEP dans la prise en charge des NEM, et 1 seule de ces études a étudié spécifiquement la NEM1. Toutes montraient une excellente sensibilité de détection des lésions neuroendocrines.

7. Bilan d'imagerie des tumeurs de la NEM1 (hors neuroendocrine)

7.1 Parathyroïdes

La détection de l'atteinte parathyroïdienne est facile via les dosages biochimiques recherchant une hyperparathyroïdie primitive. Une exploration chirurgicale cervicale large est la procédure diagnostique et thérapeutique la plus courante, l'atteinte étant souvent multiglandulaire. Cette exploration chirurgicale est au mieux associée à une exploration médiastinale haute afin de rechercher une ectopie (149). L'imagerie préopératoire par échographie et scintigraphie parathyroïdienne au ^{99m}Tc -sestaMIBI a un intérêt limité, et ne changerait l'approche chirurgicale que dans 7% des cas (150). Elle est en revanche plus utile en cas de récurrence post-opératoire pour localiser un adénome résiduel ou récidivant, ou une localisation ectopique (49).

Comme nous l'avons vu, les parathyroïdes et les adénomes parathyroïdiens n'expriment pas les récepteurs de la somatostatine (notamment le sous type 2), les rendant peu accessibles à une évaluation par imagerie des récepteurs de la somatostatine (83,84).

7.2 Hypophyse

Le screening de l'atteinte hypophysaire repose sur des prélèvements biochimiques sanguins au moins annuels, comportant un dosage de l'IGF-1 et de la prolactine, associé à une IRM hypophysaire tous les 3 ans (3).

L'exploration hypophysaire se fait par IRM en première intention, en coupes les plus fines possibles dans les plans coronal et sagittal en séquences pondérées en T1 sans et avec injection de produit de contraste. Les adénomes sont classiquement en hyposignal T1 et ne sont pas rehaussés par le produit de contraste. Un macroadénome est défini par une taille > 10 mm. L'IRM permet de rechercher un envahissement ou une compression des structures adjacentes en cas de macroadénome (49). Comme nous l'avons vu, l'hypophyse saine est riche en récepteurs de la somatostatine (notamment le sous-type 2), lui conférant une fixation physiologique souvent intense en SR-TEP. Ce paramètre rend peu accessibles l'exploration des adénomes hypophysaires par imagerie des récepteurs de la somatostatine (80).

7.3 Tumeurs surrénaliennes

Comme nous l'avons vu, les lésions surrénaliennes sont fréquentes chez les patients atteints de NEM1. Leur dépistage se fera de façon concomitante aux examens radiologiques réalisés annuellement dans le cadre du dépistage des TNE duodéno-pancréatiques, par TDM ou IRM (3).

Classiquement, les adénomes riches en lipides sont facilement identifiables en TDM non injectée, avec des densités spontanées < 10 UH. En IRM, les images pondérées en T1 avec opposition de phase montrent une chute du signal par rapport aux images pondérées en T1, traduisant la richesse en lipides des adénomes surrénaliens (49). Un corticosurréalome sera suspecté en cas de lésion irrégulière, de taille > 4 cm, de croissance morphologique rapide, de contenu hétérogène (contenant parfois des calcifications), ou de lésion de densité spontanée > 10 UH sans lavage. Ces critères orientent vers une prise en charge chirurgicale (3,49).

Les techniques d'imagerie moléculaire peuvent aider à la caractérisation des lésions surrénaliennes. Tout d'abord, la TEP-TDM au ^{18}F -FDG est rassurante en cas de lésion surrénalienne faiblement fixante (151). Classiquement, les corticosurréalomes et les phéochromocytomes (qu'ils soient malins ou bénins), présentent un hypermétabolisme significatif (152). Mais les lésions bénignes peuvent également présenter un hypermétabolisme, rendant parfois la caractérisation bénigne/maligne d'une tumeur surrénalienne difficile (153). La scintigraphie au ^{131}I -noriodocholestérol peut aider à la visualisation des adénomes de Conn, mais le bilan biologique et radiologique est habituellement suffisant (154). La scintigraphie à l' ^{123}I -MIBG, la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA et la TEP des récepteurs de la somatostatine n'ont montré leur intérêt que dans la détection des phéochromocytomes (152,155,156).

7.4 Méningiomes

Comme nous l'avons vu, les méningiomes chez les patients atteints de NEM1 sont peu symptomatiques et peu évolutifs. Il n'existe donc pas de recommandation quant à leur dépistage. Ils devront être recherchés en cas de signes cliniques évocateurs (céphalées, hypertension intracrânienne, déficit neurologique focal). La technique d'imagerie diagnostique de référence est l'IRM cérébrale (3,45). Les méningiomes expriment les récepteurs de la somatostatine, les rendant accessibles à une évaluation par imagerie des récepteurs de la somatostatine (73). Une étude de 2012 réalisée sur 134 patients atteints de méningiomes a montré que la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC avait permis la détection de 190 méningiomes, alors que l'IRM cérébrale en détectait 171 (147).

POINTS CLÉS : IMAGERIE DES TUMEURS (HORS NEUROENDOCRINE) ASSOCIÉES À LA NEM1

- La survenue d'une hyperparathyroïdie chez un patient NEM1 nécessite une exploration chirurgicale cervicale large, voire médiastinale, les atteintes étant souvent multiples et ectopiques. Le bilan d'imagerie classique, associant échographie cervicale + scintigraphie des glandes parathyroïdes, dont le but est la détection de la glande hyperfonctionnelle à des fins de chirurgie mini-invasive, semble donc avoir peu d'intérêt dans un contexte de NEM1. Il est en revanche utile en cas de récurrence.
- La détection des atteintes hypophysaires dans la NEM1 se fait par IRM hypophysaire, réalisée au moins tous les 3 ans.
- La détection des atteintes surrénaliennes est réalisée de façon concomitante à la détection annuelle des TNE duodéno-pancréatique, par TDM ou IRM.
- Une lésion surrénalienne de taille > 4 cm, rapidement évolutive, ou aux caractéristiques morphologiques suspectes (irrégulière, contenu hétérogène, avec calcifications) nécessite un avis chirurgical.
- Les méningiomes sont peu symptomatiques et peu évolutifs chez les patients atteints de NEM1. Il n'existe donc pas de recommandation particulière pour leur dépistage. En cas de suspicion clinique, une IRM cérébrale devra être réalisée. La SR-TEP semble également être une technique prometteuse.

8. Prise en charge des TNE

La prise en charge des TNE dépend de plusieurs facteurs. En cas de syndrome d'hypersécrétion, le contrôle des symptômes cliniques devra se faire par traitement médical, avant d'organiser la prise en charge curative, si celle-ci est possible (40). Le traitement dépend de la localisation tumorale, du type histologique, du grade, et du bilan d'extension.

8.1 Principes de prise en charge dans les TNE sporadiques

8.1.1 Tumeurs neuroendocrines G1-G2 non métastatiques

Le traitement anti-tumoral repose en premier lieu sur la chirurgie, chaque fois que celle-ci est réalisable. Une résection minimaliste est possible, notamment dans les TNE gastroduodénales de petite taille (37), ou pour les insulinomes pancréatiques (36). Les gastrinomes pancréatiques doivent bénéficier d'une intervention chirurgicale plus large, avec au moins curage ganglionnaire, compte tenu de leur potentiel malin plus important (36). Pour les TNE pancréatiques non fonctionnelles, la stratégie thérapeutique repose principalement sur la taille des lésions. Selon les recommandations de 2012 de l'ENETS, les tumeurs de plus de 2 cm ou dont la taille augmente de plus de 5 mm en 1 an sont plus à risque métastatique et doivent être opérées (157).

Lorsqu'il est possible, le traitement des tumeurs pulmonaires repose sur la chirurgie d'exérèse. Pour les tumeurs thymiques, la résection chirurgicale complète associée à un curage ganglionnaire médiastinal est le seul traitement curatif (42).

À la différence de la plupart des autres pathologies oncologiques, les thérapies adjuvantes n'ont pas montré d'intérêt dans les TNE bien différenciées (grades 1 et 2). Les thérapies systémiques ont leur place lorsque la prise en charge chirurgicale curatrice n'est pas envisageable, en cas de maladie localement avancée. Elles reposent sur les analogues de la somatostatine en premier lieu, ou la radiothérapie interne vectorisée. Pour les TNE pancréatiques non résécables, le traitement médical de première intention repose sur la chimiothérapie à base de streptozotocine, 5-FU et/ou doxorubicine (36,157). Deux thérapies ciblées ont également montré leur intérêt dans les TNE pancréatiques localement avancées dans des études de phase III : l'évérolimus et le sunitinib (158,159).

8.1.2 Tumeurs neuroendocrines G1-G2 métastatiques

Les syndromes d'hypersécrétion sont plus fréquents en cas de maladie métastatique. Le contrôle du syndrome d'hypersécrétion est requis avant d'envisager une prise en charge curative.

En cas de maladie métastatique limitée au foie, le traitement repose sur la réduction tumorale chirurgicale chaque fois qu'elle est réalisable, ou par d'autres méthodes d'ablation locale (radiofréquence, embolisation, chimio-embolisation, ou radioembolisation), quel que soit le site d'atteinte primitive (101).

En cas de métastases extra hépatiques, le traitement médical reste le standard de première intention. La radiothérapie interne vectorisée à base d'analogues de la somatostatine radiomarqués semble être une technique prometteuse. La radiothérapie externe doit rester envisagée pour les métastases osseuses douloureuses ou à risque fracturaire, en complément des bisphosphonates et d'éventuels traitements locaux (cimentoplastie, chirurgie de décompression...) (101,160).

8.1.3 Carcinomes neuroendocrines

La prise en charge des carcinomes neuroendocrines (grade 3) se rapproche de la prise en charge oncologique classique. Elle repose sur une chirurgie carcinologique avec résection totale et curage ganglionnaire chaque fois que cela est possible, associée à une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine et d'étoposide (161).

8.2 Particularités dans la NEM1

Le principe de traitement des TNE dans le cadre de la NEM1 est le maintien, aussi longtemps que possible, de la qualité de vie.

Le traitement des TNE duodéno-pancréatiques fonctionnelles symptomatiques (notamment l'insulinome) est au mieux curatif, par chirurgie. Une résection par énucléation simple est envisageable en cas de lésion distante (> 2-3 mm) du canal pancréatique principal. Si la chirurgie n'est pas envisageable, le but sera le contrôle médical des symptômes.

Le type de traitement des gastrinomes sera à décider au cas par cas. Un traitement chirurgical, chaque fois que possible, est recommandé en cas de gastrinome pancréatique >

2 cm ou métastatique. Dans les autres cas, le contrôle médical des symptômes associé à une surveillance morphologique est préconisé (3).

La prise en charge des TNE pancréatiques non fonctionnelles bien différenciées est controversée. Les lésions les plus volumineuses sont génétiquement instables, et plus à risque de développer des métastases. La chirurgie prophylactique permettrait de réduire le risque de métastases, bien que cette approche pour les tumeurs de petite taille reste controversée (157). La stratégie thérapeutique est décidée au cas par cas, et est recommandée en cas de lésion > 10 mm ou en cas de doublement de taille en 6 - 12 mois (3).

Pour les TNE gastriques, les lésions < 10 mm peuvent être surveillées endoscopiquement. Les lésions plus larges nécessitent une résection endoscopique voire un traitement chirurgical (3).

La chirurgie curative est recommandée chaque fois que possible pour les TNE thoraciques.

Pour les TNE localement avancées et les carcinomes neuroendocrines, la prise en charge se rapproche de celle des TNE sporadiques.

POINTS CLÉS : PRISE EN CHARGE DES TNE ASSOCIÉES À LA NEM1 :

CE QUE DOIT SAVOIR LE MEDECIN IMAGEUR

- La chirurgie (si réalisable) est recommandée en cas de gastrinome > 20 mm ou de métastase ganglionnaire.
- La chirurgie est recommandée en cas d'insulinome, quelle que soit sa taille. L'énucléation simple est envisageable en cas de lésion située à au moins 2-3 mm du canal pancréatique principal.
- La chirurgie est recommandée pour les TNE pancréatiques non fonctionnelles > 1 cm ou rapidement évolutives (doublement de taille en 6 – 12 mois).
- Une prise en charge curative (résection endoscopique ou chirurgie) est recommandée pour les TNE gastriques > 10 mm.
- La chirurgie est recommandée pour toute TNE pulmonaire ou thymique.
- Quel que soit le site du primitif, l'existence d'une localisation métastatique doit être recherchée (foie, poumon et os).

8.3 Place de la radiothérapie interne vectorisée

La médecine nucléaire offre la possibilité de traitement par radiothérapie interne vectorisée (RIV) des TNE métastatiques ou récusées sur le plan chirurgical. Deux molécules radiomarquées avec des isotopes émetteurs β^- sont actuellement étudiées : l' ^{90}Y -DOTA-TOC et le ^{177}Lu -DOTA-TATE. La RIV semble être une technique prometteuse, mais dont les modalités restent à définir par des études randomisées contrôlées. Les résultats des études actuelles présentent une grande hétérogénéité, du fait de schémas thérapeutiques et de caractéristiques patients très variables. Néanmoins, elle semble être une technique efficace et bien tolérée. Les principaux effets secondaires sont les nausées, l'alopecie et l'insuffisance médullaire. De manière plus tardive peuvent survenir de rares cas d'insuffisance rénale, de syndromes myélodysplasiques ou de leucémies aiguës (162).

En 2010, une étude sur une large cohorte de 1109 patients traités par ^{90}Y -DOTA-TOC a montré une amélioration clinique chez 30% des patients et une réponse morphologique dans 34% des cas. La présence d'une réponse morphologique était corrélée avec une augmentation de la survie globale, qui passait de 18 à 44 mois (163). Une réponse morphologique partielle ou complète dans est obtenue dans 4 à 34% des cas (164). Pour le ^{177}Lu -DOTA-TATE, une réponse morphologique est obtenue dans 17 à 30 % des cas (164). Dans une étude de 2008 sur 504 patients atteints de TNE, la survie sans progression est de 40 mois après traitement par ^{177}Lu -DOTA-TATE, avec une survie globale de 46 mois (165).

À l'heure actuelle, les critères d'éligibilité d'un traitement par radiothérapie interne vectorisée sont : une fixation des lésions à l'Octréoscan® au moins supérieure ou égale au foie avec une maladie métastatique ou inopérable non contrôlée par les thérapies médicales de première ligne. Le traitement à d'autant plus de chances d'être efficace que la fixation à l'Octréoscan® est élevée, que le volume tumoral est faible, et que les métastases sont de petite taille (166).

2^{ème} partie : travail personnel

Ce sujet de thèse s'intègre dans le cadre d'un PHRC monocentrique à promotion interne initié par le service de médecine nucléaire du CHU de Bordeaux et l'Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine (INICIA), en collaboration avec les services d'endocrinologie et d'oncologie médicale. Cette étude (acronyme : GALTEP) est promue par le CHU de Bordeaux (code promoteur : CHUBX 2012/28), et est enregistrée sous le numéro EudraCT 2013-003927-12. Elle s'intègre plus largement dans un consortium international d'évaluation des peptides radiomarqués pour l'imagerie TEP, « *Galléa* », animé par General Electric Healthcare®.

Depuis le milieu des années 2000, les MRP analogues de la somatostatine pour l'imagerie TEP marqués au ^{68}Ga font l'objet d'un intérêt croissant dans les études cliniques, notamment en Europe. De nombreuses publications démontré l'intérêt de la SR-TEP, notamment dans la prise en charge des TNE, en remplacement de la SRS. A l'heure actuelle, peu d'études ont évalué l'intérêt potentiel de la SR-TEP dans la prise en charge des patients atteints de NEM1.

La mise en place et les résultats de cette étude sont le fruit de la collaboration entre les services d'endocrinologie et de médecine nucléaire du CHU de Bordeaux, qui ont eu la charge respective d'assurer le recrutement et le suivi des patients d'une part, et le recueil des données d'autre part. L'analyse des données a été réalisée conjointement par les deux services.

L'objectif principal de ce travail de thèse est de déterminer les performances diagnostiques de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC dans la détection des tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques (sites primitifs et métastatiques) comparée à la scintigraphie monophotonique à l' ^{111}In -pentétréotide, en interprétation aveugle, sur une cohorte de patients atteints de NEM1, sélectionnés prospectivement et suivis au CHU de Bordeaux.

Les objectifs secondaires ce travail sont :

- La comparaison des performances diagnostiques de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC à la TDM injectée,
- L'évaluation de la capacité de la TEP-TDM à détecter les lésions neuroendocrines pancréatiques de nature kystique.

1. Patients et méthode

1.1 Patients

Les critères d'inclusion des patients dans l'étude étaient les suivants : patient de plus de 18 ans, atteint de NEM1 confirmé génétiquement, suivi au CHU de Bordeaux, ayant bénéficié dans les 2 mois précédent d'une TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne et d'une scintigraphie à l'¹¹¹In-pentétréotide, affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale d'un pays membre de la communauté européenne et capable et ayant signé un consentement éclairé.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : patient porteur d'une autre affection cancéreuse évolutive et/ou traitée depuis moins de 5 ans, femme enceinte ou allaitant, femme non ménopausée sans contraception efficace en cours, patient incapable de donner un consentement libre et éclairé ou personne placée sous sauvegarde de justice.

Une cohorte de 20 patients était incluable, correspondant au nombre de doses de ⁶⁸Ga-DOTA-TOC allouées pour l'étude. Les patients étaient suivis dans le service d'endocrinologie du CHU de Bordeaux et ont été inclus de façon prospective.

Tous les patients ont bénéficié d'une information orale et écrite sur le protocole et ont signé un formulaire de consentement libre et éclairé avant inclusion. L'étude a été approuvée par le comité de protection des personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III et a reçu l'autorisation de l'ANSM.

1.2. Protocole des examens

1.2.1 TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC

1.2.1.1 Production du médicament radiopharmaceutique

Le ⁶⁸Ga-DOTA-TOC est un médicament radiopharmaceutique expérimental à usage humain utilisé en recherche biomédicale. Sa préparation doit être réalisée conformément aux bonnes pratiques de préparation (BPP, version 2011). Le local de préparation doit être en dépression par rapport à l'environnement extérieur et le local doit être muni d'un sas d'accès permettant au personnel de revêtir la tenue de travail adéquate pour respecter les mesures d'hygiène en vigueur. Le produit a été stérilisé par filtration stérilisante terminale dans une enceinte blindée qui doit posséder un flux d'air laminaire vertical (classe A) placée dans un environnement contrôlé au minimum de classe C.

Le ^{68}Ga a été produit par un générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ IASON® (Cyclotron Co., Ltd, Obninsk, Russie) (**figure 8**). L'activité nominale de ^{68}Ge chargée sur la colonne du générateur était de 1110 MBq à la date de calibration. Les différentes étapes pour la production du ^{68}Ga -DOTA-TOC sont présentées ci-dessous.

1.2.1.1.1 Préparation de la solution de $^{68}\text{Ga}^{3+}$

Le générateur isotopique $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ a été élué avec 6,2 ml d'une solution d'HCl 0,1 M conformément aux instructions du fournisseur. Pour concentrer et purifier l'éluat, la concentration en ions Cl^- est importante pour la séparation du $^{68}\text{Ga}^{3+}$ et du $^{68}\text{Ge}^{4+}$. L'éluat du générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ a été ainsi acidifié en augmentant la concentration en Cl^- jusqu'à une valeur proche de 4 M, avec 5 ml d'HCl 30 % (167).

Cette solution a été ensuite transférée sur une cartouche échangeuse d'anions (SPE cartridge Chromafix 30-PS- HCO_3) retenant le ^{68}Ga par échange d'anions hydrogénocarbonates contre les chloro-complexes de ^{68}Ga . L'excès d'ions $[\text{H}^+]$ a été éliminé en lavant la cartouche avec 0,5 ml de NaCl 5 M. Le chlorure de ^{68}Ga a ensuite été élué avec de petits volumes d'eau dé-ionisée (4 x 50 μL).

1.2.1.1.2 Radiomarquage au ^{68}Ga

La solution obtenue a ensuite été transférée dans le réacteur (168,169) contenant la matière première DOTA-TOC (Anaspec, Inc. ou ABX GmbH; ~ 50 μg) dans 2mL de tampon acétate (pH 4,6) (**figure 8**). La métallation a eu lieu à 95°C pendant 5 minutes à l'aide de micro-ondes.

1.2.1.1.3 Purification, formulation et contrôles de qualité

Les étapes de purification, formulation et contrôles de qualité de la préparation injectable ont été les mêmes que ceux décrits dans la première partie (paragraphe 6.1.3.4).

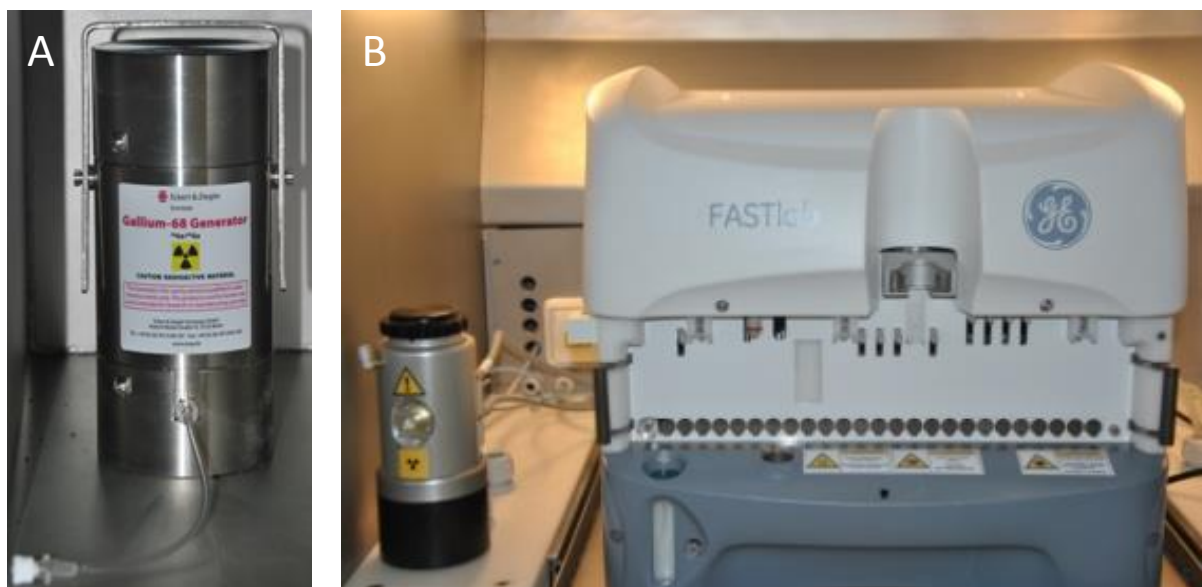


Figure 8 : plate-forme de radiomarquage au ^{68}Ga .

A : Générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ de type Obninsk (IASON®). B : Module de synthèse semi-automatique FASTlab (General Electric Healthcare®).

1.2.1.2 Modalités d'acquisition et de reconstruction

Les patients ont reçu une activité de 1,5 MBq/kg par voie intraveineuse (moyenne : $97,1 \pm 13,3$ MBq, $20,9 \pm 8,5$ μg ; médiane 98,2 MBq, 20,5 μg ; range 74,6-124,3 MBq, 5,7-34 μg ; 7,8 $\pm 1,1$ ml). Les variations d'activité injectée étaient dues à la courte demi-vie du ^{68}Ga et aux variations du rendement d'élution au cours de la vie du générateur de ^{68}Ga .

L'acquisition des données a été réalisée sur TEP-TDM Discovery RX (GE Medical System®), strictement 60 minutes après injection du radiotraceur. Les images ont été acquises en 3D, par pas de 2 minutes 30 du sommet du crâne à la racine des cuisses, bras levés. La reconstruction des images a été réalisée par l'algorithme itératif « *ordered-subset maximization expectation* » OSEM (2 itérations, 15 sous-ensembles). Plusieurs filtres gaussiens post reconstructions ont été utilisés (3 mm, 5 mm et 6 mm). Le processus de reconstruction incluait une correction d'atténuation (basée sur une carte des μ tomodynamométriques), une correction des rayonnements diffusés, des coïncidences fortuites et de la décroissance radioactive.

Les images tomodynamométriques ont été réalisées par un scanner embarqué 16 barrettes. L'acquisition et la reconstruction des données a été réalisée selon les modalités suivantes : voltage : 140 kV ; intensité : 80 mA maximum avec adaptation « care dose » selon le morphotype du patient ; collimation : 16 x 2,5 mm ; pitch : 1,375:1 ; vitesse de rotation du tube : 0,7 secondes ; processus de reconstruction : rétroprojection filtrée ; orientation de reconstruction : transaxiale ; épaisseurs de reconstruction : 1,25 et 2 mm.

1.2.2 Scintigraphie à l'¹¹¹In-pentétréotide

L'¹¹¹In-pentétréotide (Octréoscan®) a été préparé avec le kit commercial disponible (Mallinckrodt Inc., Tyco Healthcare Deutschland GmbH, Neustadt/Donau, Germany) en utilisant la procédure standard fournie par le producteur. Tous les patients ont reçu une préparation laxative la veille de l'examen jusqu'au dernier jour de l'examen. Chaque patient a reçu par voie intraveineuse une activité moyenne de 150 ± 26 MBq (range : 122-160 MBq). Les acquisitions ont été réalisées comme décrites dans la première partie (paragraphe 5.2.1.1), avec acquisitions planaires à 6h et 24h, et acquisition TEMP-TDM abdominale à 24h. Une deuxième acquisition TEMP-TDM pouvait être réalisée sur la région thoracique en cas de foyer pathologique sur les images planaires. Les images ont été acquises sur γ -caméra double tête (Symbia T2, Siemens® ou Discovery NM/CT 670 pro, GE®) équipée d'un collimateur parallèle medium-energy. Les paramètres d'acquisition TEMP étaient les suivants : rotation : 2 x 180° ; 2 x 64 projections ; 50 secondes par projection ; matrice 128 x 128. La reconstruction tomographique a été réalisée par l'algorithme itératif flash 3D (14 itérations, 8 sous-ensembles) pour les données acquises sur caméra Symbia T2 et par l'algorithme OSEM (2 itérations, 10 sous-ensembles) pour les données acquises sur caméra Discovery NM/CT 670 pro. Les processus de reconstruction intégraient une correction d'atténuation (basée sur la carte des μ tomodensitométries) et une correction des diffusés.

1.2.3 Scanner

L'examen a été réalisé sur scanner 64 barrettes Somatom Definition (Siemens®), acquisitions à 120 kV avec modulation d'intensité. Une première acquisition sans injection de produit de contraste, en coupes de 2 mm a été réalisée sur la région pancréatique. Puis plusieurs acquisitions ont été réalisées après injection de produit de contraste iodé (300 mg/ml, 2ml/kg) :

- un temps artériel, acquis 45 secondes après injection, en coupes de 2 mm centrées sur la région pancréatique.
- un temps portal, acquis 80 secondes après injection, en coupes de 2 mm centrées sur l'aire cervico-thoraco-abdomino-pelvienne.
- \pm un temps tardif, acquis 5 minutes après injection, en coupes de 5 mm centrées sur la région pancréatique.

La reconstruction des images a été réalisée par rétroprojection filtrée, avec filtrage standard mou B30f pour l'acquisition sans injection, les temps portal et tardif, et un filtrage B20f pour le temps artériel.

1.3 Critères de jugement et recueil des données

1.3.1 TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC

Le choix d'interprétation a été porté sur la reconstruction tomographique peu filtrée (3mm), fusionnée avec la TDM, sur le logiciel AWServeur 2.0 (General Electric Healthcare®). L'analyse portait sur une échelle d'interprétation visuelle : 0 = pas de fixation, 1 = fixation physiologique, 2 = douteux, 3 = pathologique (**tableau 11**). Les critères de fixation pathologiques (grade 3) étaient une fixation focale clairement limitée avec accumulation intense du traceur par rapport à l'activité environnante, ou une fixation en couronne pour les lésions pancréatiques kystiques. Une fixation douteuse (grade 2) correspondait à une accumulation de traceur d'intensité visuellement modérée.

L'interprétation de la fixation pancréatique uncinée portait sur une analyse visuelle et quantitative via la mesure de la SUVmax selon la formule suivante : $SUV_{max} = \frac{Q/Q_{inj}}{M}$ où Q est l'activité mesurée dans la lésion en MBq/gr, Q_{inj} est l'activité injectée en MBq et M est le poids du patient en grammes. Un foyer focal supérieur au bruit de fond visuel de l'uncus ou une SUVmax uncinée > 25 étaient considérés comme pathologiques.

La mesure de la SUVmax et de la SUVmean de chaque lésion, de l'hypophyse, des surrénales, de l'uncus pancréatique et de la rate a été réalisée à partir d'une VOI sphérique de 1 cm de diamètre centrée sur chaque foyer hyperfixant. La mesure de la SUVmax et de la SUVmean hépatique a été réalisée à partir d'une VOI sphérique de 3 cm de diamètre centrée sur le foie, à hauteur de la surrénale droite.

1.3.2 Scintigraphie à l'Octréoscan®

L'interprétation a été réalisée sur les images planaires et les images de fusion TEMP-TDM après repérage lésionnel sur les images planaires réalisées à 24h (93). L'analyse portait sur l'échelle d'interprétation visuelle dite de « Rotterdam » (95) : 0 = pas de fixation, 1 = fixation peu intense, 2 = fixation égale au foie, 3 = fixation supérieure au foie et inférieure à la rate, 4 = fixation supérieure ou égale à la rate (**tableau 11**). Les foyers de grade 3 et 4 étaient considérés comme pathologiques, les grades 1 et 2 douteux, et les grades 0 non pathologiques.

1.3.3 TDM CTAP

Le recueil des lésions en TDM a également été gradé : 0 = normal/physiologique, 1 = douteux, 2 = pathologique (**tableau 11**). Tout foyer pancréatique, digestif ou hépatique prenant le contraste en temps artériel, toute lésion pancréatique kystique, ou tout nodule pulmonaire ou masse thoracique étaient considérés comme pathologiques. Les foyers microartérialisés pancréatiques et les micronodules pulmonaires étaient considérés comme douteux.

Tableau 11 : grading lésionnel en TEP, scintigraphie et TDM

Grade	TEP	Scintigraphie	TDM
0	Pas de fixation	Pas de fixation	Normal
1	Physiologique	Douteux (= fixation d'intensité inférieure au foie)	Douteux
2	Douteux (= fixation d'intensité visuellement modérée)	Douteux (= fixation d'intensité égale au foie)	Pathologique
3	Pathologique (= fixation visuellement intense)	Pathologique (= fixation d'intensité entre le foie et la rate)	-
4	-	Pathologique (= fixation supérieure à la rate)	-

1.4. Définition du « gold standard »

Quand il était disponible, le « *gold standard* » reposait sur l'histologie. En raison de la multifocalité des lésions et du caractère lentement évolutif des lésions pancréatiques chez les patients atteints de NEM1, une confirmation histologique de chaque lésion n'était pas envisageable.

En cas d'impossibilité à obtenir une preuve histologique, chaque lésion découverte à l'insu des autres modalités d'imagerie était considérée comme vrai positif :

- Si elle était concordante avec un examen d'imagerie morphologique (TDM injectée, IRM ou échoendoscopie) pour les lésions découvertes en SR-TEP et à la SRS, après analyse en ouvert.
- Si elle était concordante avec une autre modalité d'imagerie (SR-TEP, SRS, IRM ou échoendoscopie) ou présentait des caractéristiques typiques de tumeur neuroendocrine pour les lésions découvertes en TDM injectée, après analyse en ouvert.

Une lésion découverte en SR-TEP, à la SRS ou en TDM injectée était considérée comme douteuse si non retrouvée par une autre modalité d'imagerie.

1.5. Exploitation et interprétation des données d'imagerie

L'interprétation des résultats des 3 examens a été réalisée à l'insu des données cliniques, biologiques, et des autres modalités d'imagerie. La TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC a été interprétée conjointement par deux médecins nucléaires séniors expérimentés dans la lecture des examens d'imagerie des récepteurs de la somatostatine et un médecin nucléaire junior. La TDM CTAP a été interprétée indépendamment par un radiologue sénior spécialiste de la prise en charge des tumeurs neuroendocrines. La scintigraphie à l'¹¹¹In-pentétréotide a été interprétée par un médecin nucléaire sénior spécialiste dans la lecture des examens d'imagerie des récepteurs de la somatostatine. Le nombre total de lésions par patient et leur a été relevé de manière standardisée selon chaque modalité, et classé par région anatomique comme suit :

- Lésions intra-abdominales : pancréatique, duodénale, ganglionnaire, hépatique, intestinale.
- Lésions extra abdominales : pulmonaire, médiastinale, cérébrale.

Après interprétation indépendante, une lecture consensuelle en ouvert des données cliniques, biologiques et radiologiques a été réalisée avec les 3 médecins nucléaires, le radiologue et un endocrinologue sénior spécialiste de la prise en charge des tumeurs neuroendocrines. Une analyse lésion par lésion et par région anatomique (lésions abdominales et lésions extra abdominales) a été réalisée, en évaluant leur concordance entre les 3 modalités d'imagerie. D'autres examens morphologiques (IRM, échocardiographie) ou métaboliques (TEP-TDM au ^{18}F -FDG) ont pu être proposés afin de confirmer le caractère pathologique des lésions, ou en cas de lésions discordantes ou retrouvées par seulement une modalité d'imagerie.

Le nombre de lésions confirmées selon les critères de « *gold standard* » définis ci-dessus a été relevé et a servi de base au calcul des paramètres de performance diagnostique de chacune des trois modalités analysées en insu. Les performances diagnostiques de chaque modalité d'imagerie ont été calculées sur la base d'une analyse par lésion.

1.6. Méthode d'analyse statistique

La comparaison statistique de l'efficacité diagnostique des différents examens a été réalisée via un test de McNemar avec correction de Yates. L'hypothèse nulle était l'absence de différence entre 2 examens. Elle était rejetée pour un risque alpha de 0,05.

La comparaison des SUVmax et SUVmean de lésions mesurées sur différents sous-groupes indépendants a été réalisée par un test de Wilcoxon-Mann-Whitney. L'hypothèse nulle était que la distribution des valeurs de SUV était la même dans les groupes comparés. Elle était rejetée pour un risque alpha de 0,05.

2. Résultats

2.1 Patients

De septembre 2014 à décembre 2014, 19 patients atteints de NEM1 confirmée et suivis dans le service d'endocrinologie du CHU de Bordeaux ont été inclus dans cette étude prospective (**tableau 12**). Les caractéristiques détaillées des patients, recueillies à l'inclusion, sont résumées dans l'**annexe 4**. Neuf patients avaient des liens de parenté au 1^{er} degré avec au moins un autre patient de l'étude, issus de 4 familles différentes (**figure 9**).

Tableau 12 : caractéristiques des patients inclus

Caractéristiques	Nombre
Nombre	19
- Hommes (%)	7 (37)
- Femmes (%)	12 (63)
Âge à l'inclusion (ans)	
- Moyen (écart-type)	47 (\pm 13)
- Médian (min-max)	45 (26-70)
Âge au diagnostic (ans)	
- Moyen (écart-type)	34 \pm 16
- Médian (min-max)	29 (11-58)
Profils de sécrétion biologique à l'inclusion	
- TNE non fonctionnelle (%)	10 (53)
- Gastrinome (%)	4 (21)
- Polypeptide pancréatique (%)	2 (11)
- Elévation de la chromogranine A (%)	9 (47)
Antécédent de chirurgie :	
- Pancréatique	5 (2 insulinomes, 1 gastrinome/glucagonome, 2 TNE non fonctionnelles)
- Parathyroïdienne	19
- Hypophysaire	4
- Poumon	2
- Surrénales	1 (surrénalectomie bilatérale)
Tumeurs extrapancréatiques à l'inclusion	
- Hyperparathyroïdie primaire	3
- Adénome/microadénome pituitaire	9
- Nodules surrénaux	5
Traitements à l'inclusion	
- Analogues froids de la somatostatine (%)	3 (16)
- IPP (%)	7 (37)
- Agoniste dopaminergique (%)	5 (26)
- Calcimimétique (%)	2 (11)

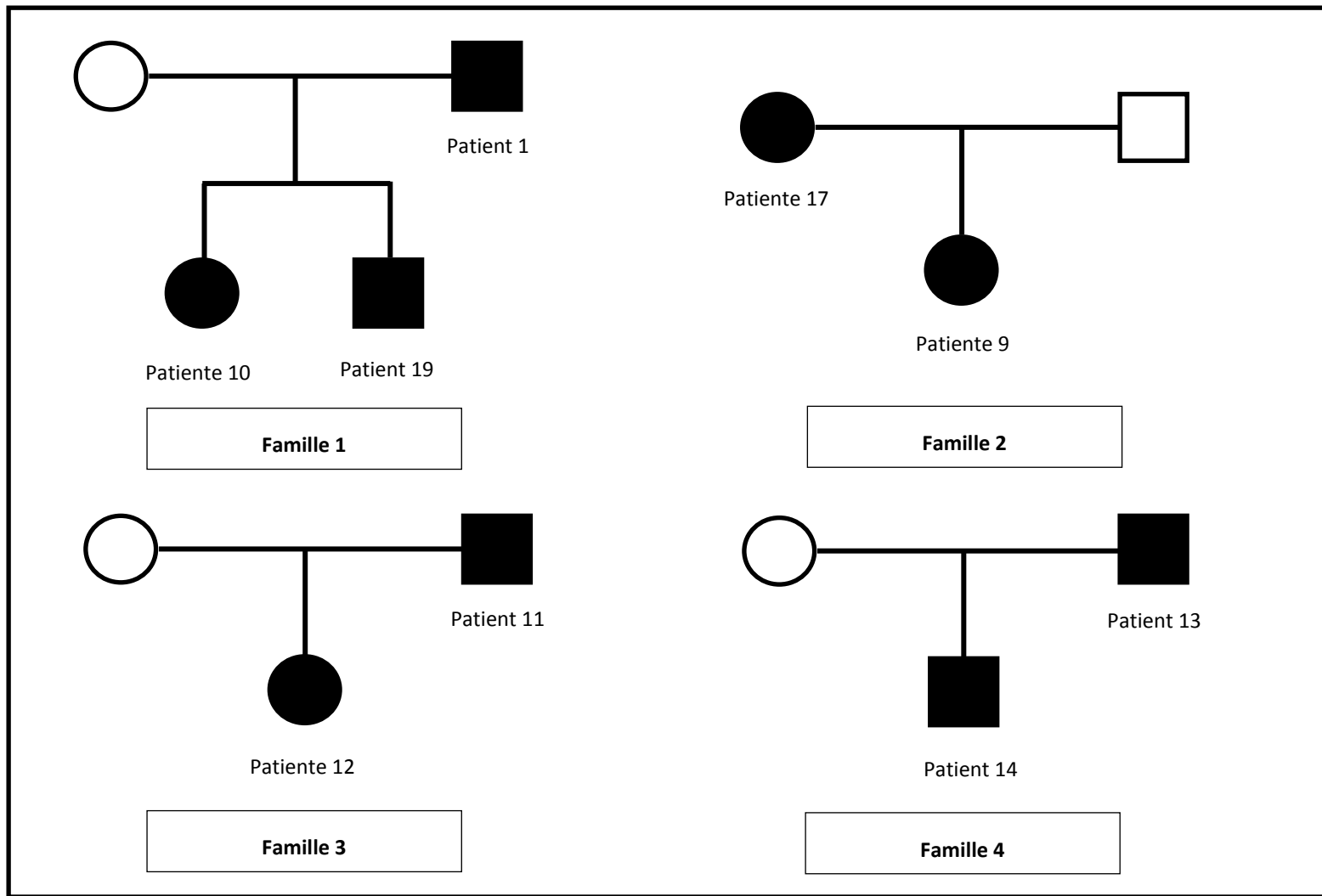


Figure 9 : arbres génétiques des patients apparentés.

Un total de 9 patients inclus dans l'étude étaient apparentés, et issus de 4 familles différentes. Les 10 autres patients n'avaient pas de lien de parenté entre eux.

2.2 Biodistribution du ⁶⁸Ga-DOTA-TOC

Les organes sains les plus fixants étaient la rate, suivie des surrénales, l'hypophyse et le foie (**tableau 13**). Les 9 patients présentant une atteinte hypophysaire connue ont été exclus de l'analyse. Un patient avec antécédent de chirurgie hypophysaire ne présentait pas de fixation de la loge hypophysaire. L'uncus pancréatique présentait une fixation physiologique chez tous les patients, d'intensité variable.

Tableau 13 : fixations physiologiques de chaque organe (SUVmax et SUVmean)

Organe	Nombre d'études	SUVmax		SUVmean	
		Moyenne (écart-type)	Min-Max	Moyenne (écart-type)	Min-Max
Rate	18	25 (± 5,7)	14,1-40,6	19,9 (± 3,9)	10,7-26
Surrénale gauche	18	22,2 (± 6,7)	13,7-37,6	14,8 (± 4)	9,4-22,8
Surrénale droite	18	18,6 (± 4,5)	10,8-26,3	12,9 (± 3,5)	7,4-19,7
Hypophyse	9	12,2 (± 3,5)	4-17,5	7,6 (± 2,3)	2-10,5
Uncus	19	9,9 (± 5,5)	3,4-23,3	6,6 (± 3,4)	2,8-14,5
Foie	19	8,5 (± 1,8)	5,1-12	4,2 (± 1,2)	2,8-7,6

2.3 Lésions considérées comme vrais positifs selon le « gold standard »

Soixante-dix-sept lésions de nature neuroendocrine étaient présentes chez les 19 patients inclus : 59 pancréatiques, 6 duodénales, 8 ganglionnaires péri-duodéno-pancréatiques, 2 hépatiques, 1 pulmonaire et 1 thymique.

Trois patients étaient porteurs d'un méningiome (patients 8, 13 et 14). Une patiente avait une hyperplasie de 2 glandes parathyroïdes (patiente 5).

Les caractéristiques des lésions considérées comme vrais positifs selon le « gold standard » et retrouvées par l'analyse en insu sont détaillées dans l'**annexe 5**.

2.4 Détection des tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques

2.4.1 Résultats par modalité d'imagerie

2.4.1.1 TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC

La TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC a détecté, en aveugle, 57 fixations abdominales chez 18 patients : 46 pancréatiques, 6 duodénales et 5 ganglionnaires (**tableau 14**).

Les sensibilité et spécificité respectives de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC dans la détection des TNE duodéno-pancréatiques et de leurs localisations secondaires étaient de 76% et 100% (**tableau 15**). Toutes les fixations correspondaient à de vrais positifs. Aucune fixation ne correspondait à un faux positif. Dix-huit lésions neuroendocrines étaient de faux négatifs en TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC : 13 pancréatiques, 3 ganglionnaires et 2 hépatiques.

2.4.1.2 Scintigraphie à l'¹¹¹In-pentétréotide

La scintigraphie à l'¹¹¹In-pentétréotide a détecté, en aveugle, 17 fixations abdominales : 13 pancréatiques, 2 duodénales et 2 ganglionnaires (**tableau 14**).

Les sensibilité et spécificité respectives de la scintigraphie à l'¹¹¹In-pentétréotide dans la détection des lésions neuroendocrines abdominales étaient de 20% et 50% (**tableau 15**). Quinze fixations étaient de vrais positifs, et 2 fixations pancréatiques étaient de faux positifs. Ces 2 fixations correspondaient à une fixation physiologique de l'uncus pancréatique (patient 14, grade 3 et patient 15, grade 2). Soixante lésions neuroendocrines étaient de faux négatifs en scintigraphie : 48 pancréatiques, 4 duodénales, 6 ganglionnaires et 2 hépatiques.

2.4.1.3 TDM

La TDM avec injection de produit de contraste a détecté 47 lésions abdominales : 39 pancréatiques, 2 duodénales, 4 ganglionnaires et 2 hépatiques (**tableau 14**).

Les sensibilité et spécificité respectives de la TDM dans la détection des lésions neuroendocrines abdominales étaient de 60% et 50% (**tableau 15**). Quarante-cinq lésions étaient de vrais positifs, et 2 lésions pancréatiques d'allure kystique étaient de faux positifs chez le patient 13. Ces 2 lésions correspondaient à des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses pancréatiques (TIPMP). Trente lésions neuroendocrines étaient de faux négatifs en TDM : 22 pancréatiques, 4 duodénales et 4 ganglionnaires.

Tableau 14 : résultats de l'analyse en aveugle de la TEP, la scintigraphie et la TDM

Organe	N confirmé	TEP				Scintigraphie				TDM			
		VP	FP	VN	FN	VP	FP	VP	FN	VP	FP	VN	FN
TNE duodéno-pancréatiques	75	57	0	4	18	15	2	0	60	45	2	2	30
- Pancréas	59	46	0	4	13	11	2	2	48	37	2	2	22
- Duodénum	6	6	-	-	0	2	-	-	4	2	-	-	4
- Ganglions	8	5	-	-	3	2	-	-	6	4	-	-	4
- Foie	2	0	-	-	2	0	-	-	2	2	-	-	0
Thymus	1	1	-	-	0	1	-	-	0	1	-	-	0
Poumon	1	1	-	-	0	1	-	-	0	0	-	-	1
Crâne	3	3	-	-	0	0	-	-	3	NA	NA	NA	NA
Parathyroïdes	2	0	-	-	2	2	-	-	2	2	-	-	0
Total	82	62	0	4	12	17	2	2	65	48	2	2	31

Etage cérébral non analysable en TDM, en raison de l'absence d'acquisition cérébrale prévue dans le protocole.

Tableau 15 : performances diagnostiques de la SR-TEP, la SRS et la TDM dans la détection des TNE duodéno-pancréatiques

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Exactitude (%)
TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC	76*† (57/75)	100 (4/4)	77,2 (61/79)
Scintigraphie à l'¹¹¹In-pentétréotide	20 (15/75)	50 (2/4)	21,5 (17/79)
TDM	60 (45/75)	50 (2/4)	59,5 (47/79)

Le nombre de lésions est entre parenthèses. La comparaison des paramètres a été réalisée par un test de Mc Nemar ($p < 0,05 = \text{significatif}$). * $p < 0,0001$ (TEP vs. Scintigraphie), † $p = 0,04$ (TEP vs. TDM),

2.4.2 Performances diagnostiques

2.4.2.1 Comparaison de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC à la scintigraphie à l'¹¹¹In-pentétréotide

La TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC a détecté significativement plus de TNE abdominales que la scintigraphie à l'¹¹¹In-pentétréotide ($p < 0,0001$). La TEP a détecté 43 TNE duodéno-pancréatiques de plus que la SRS chez 18 patients. Parmi ces lésions, la TEP a permis de localiser 3 probables gastrinomes duodénaux chez 2 patients (patients 11 et 13), et 3 adénopathies métastatiques chez 3 patients (patients 10, 13 et 14).

La SRS n'a pas détecté de TNE duodéno-pancréatique supplémentaire. La TEP et la SRS n'ont détecté aucune lésion chez le patient numéro 18.

Quinze TNE duodéno-pancréatiques étaient concordantes en TEP et SRS chez 12 patients (11 pancréatiques, 2 duodénales et 2 ganglionnaires). Les 2 faux positifs de la SRS (fixations physiologiques de l'uncus pancréatique) correspondaient à des fixations uncinées d'allure physiologique en TEP.

Notons que chez 5 patients (26%), la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC était positive alors que la SRS était négative. Chez 4 patients (21%), la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC a changé le statut métastatique, par la découverte d'adénopathies péripancréatiques non visualisées en SRS.

2.4.1.2 Comparaison de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC à la TDM

La TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC a détecté significativement plus de TNE abdominales que la TDM avec injection de produit de contraste iodé ($p = 0,04$). La TEP a détecté 25 TNE abdominales de plus que la TDM chez 12 patients. Parmi ces lésions, la TEP a permis de localiser 19 TNE pancréatiques chez 10 patients, 4 probables gastrinomes duodénaux chez 2 patients (patients 11 et 13) et 2 adénopathies métastatiques chez 2 patients (patients 13 et 14, **figure 10**). Lors de l'analyse en ouvert, la mise en concordance des lésions découvertes entre les 3 modalités d'imagerie a permis de retrouver 15 TNE non décrites initialement en TDM chez 8 patients : 9 pancréatiques, 4 duodénales et 2 ganglionnaires.

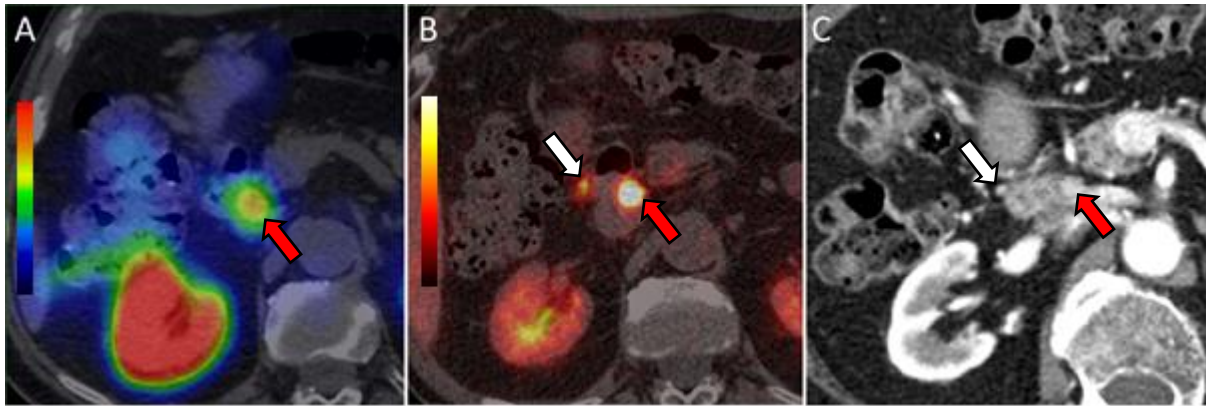


Figure 10 : patient 13 porteur d'une adénopathie millimétrique péri duodénale.

A : TEMP-TDM à l' ^{111}In -pentétréotide, coupe axiale. B : TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC, coupe axiale. C : TDM après injection de produit de contraste iodé, temps artériel, coupe axiale. L'adénopathie péri duodénale millimétrique n'était visible qu'en TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC (flèche blanche). Du fait de sa petite taille, la lésion était non caractérisable en TDM injectée. Un gastrinome était visible chez ce patient dans les 3 modalités (flèche rouge).

La TDM a détecté 13 TNE abdominales de plus que la TEP chez 8 patients. Parmi ces lésions, la TDM a permis de localiser 10 TNE pancréatiques chez 7 patients. La TDM n'a pas trouvé de lésion duodénale non visualisée en TEP. Chez la patiente 8, elle détectait une adénopathie et 2 lésions hépatiques métastatiques d'une TNE pancréatique de grade 2 OMS, connue depuis 4 ans et traitée, en stabilité morphologique. Ces trois dernières lésions présentaient un hypermétabolisme en TEP-TDM au ^{18}F -FDG (**figure 11**).

Trente-deux TNE abdominales étaient concordantes en TEP et TDM chez 16 patients (27 pancréatiques, 2 duodénales et 3 pancréatiques). Les 2 faux positifs pancréatiques de la TDM (TIPMP) n'étaient pas hyperfixantes en TEP.

Chez la patiente numéro 3, 5 lésions (3 pancréatiques et 2 ganglionnaires) non vues par les 3 modalités d'imagerie étudiées ont été découvertes en IRM abdominale, réalisée dans le cadre de confirmation d'un contrôle de fixations pancréatiques en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC. Une des lésions pancréatiques et les deux adénopathies présentaient un hypermétabolisme en TEP-TDM au ^{18}F -FDG témoignant de leur potentiel agressif.

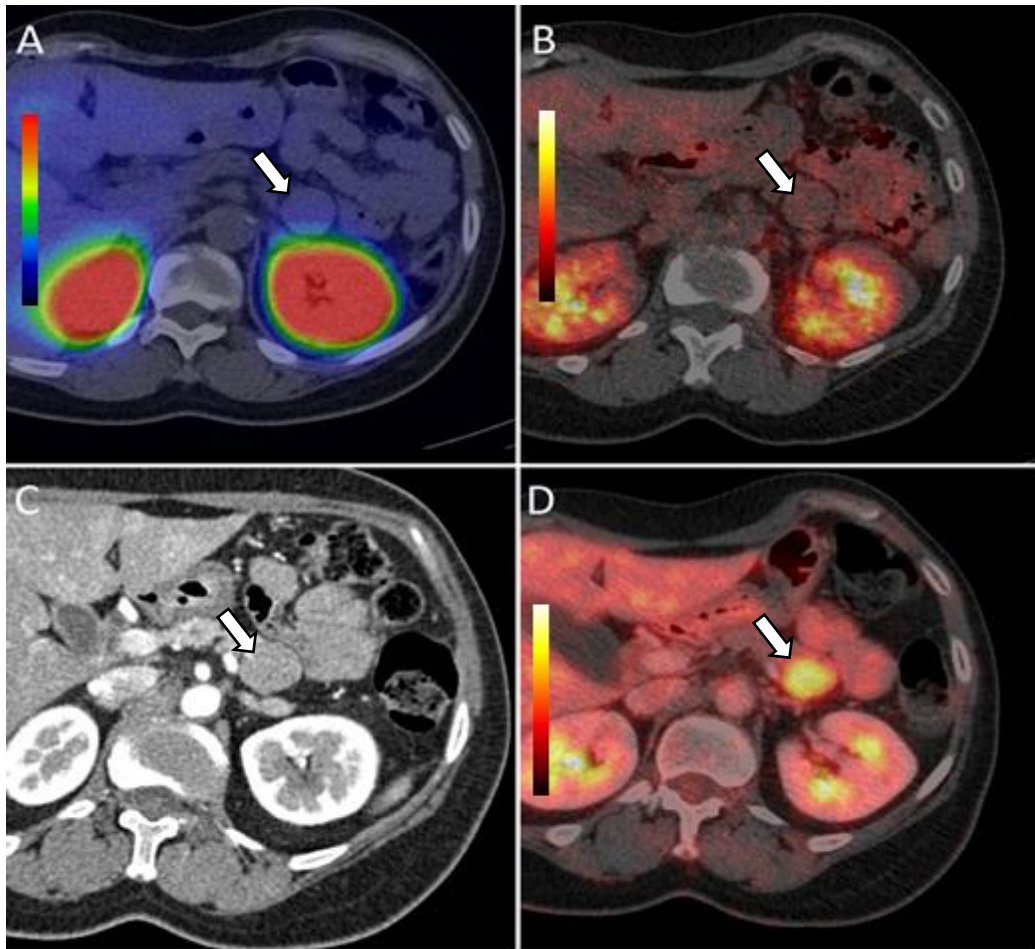


Figure 11 : patiente 8 porteuse d'une adénopathie sous pancréatique.

A : TEMP-TDM à l' ^{111}In -pentétréotide, coupe axiale. B : TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC, coupe axiale. C : TDM après injection de produit de contraste iodé, temps artériel, coupe axiale. D : ^{18}F -FDG TEP-TDM en coupe axiale. Cette patiente était porteuse d'une TNE pancréatique de grade 2 OMS avec métastase ganglionnaire (flèche) et hépatique, traitée par évérolimus 2 ans auparavant, et par analogues froids de la somatostatine depuis 4 ans. L'adénopathie métastatique (flèche) n'était pas vue en tomoscintigraphie à l' ^{111}In -pentétréotide et en TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC. Elle était bien individualisable en TEP au ^{18}F -FDG ainsi qu'en TDM injectée.

2.4.1.3 Analyses de sous-groupe

2.4.1.3.1 Analyse des lésions hypophysaires

Neuf patients avaient une atteinte hypophysaire connue à l'imagerie lors l'inclusion, et 9 avaient une hypophyse a priori indemne de lésion (**tableau 16**). Huit étaient porteurs de microadénomes, et un de macroadénome contrôlé médicalement (patient 18). Ce patient n'avait pas les valeurs de SUVmax et SUVmean hypophysaire les plus élevées.

Tableau 16 : SUVmax et SUVmean des hypophyses saines et malades

Hypophyse	Nombre d'études	SUVmax		SUVmean	
		Moyenne (écart-type)	Range	Moyenne (écart-type)	Range
Saine	9	12,2 (± 3,4)	4-17,5	7,6 (± 2,3)	2-10,5
Pathologique	9	13,4 (± 4,9)	6,4-25,6	8,8 (± 3,2)	5,3-16,6

Absence de différence de distribution statistiquement significative de la SUVmax ($p = 0,86$) ou la SUVmean ($p = 0,73$) entre hypophyses saines et hypophyses pathologiques (test de Wilcoxon-Mann-Whitney).

2.4.1.3.2 Lésions kystiques pancréatiques

Douze lésions kystiques pancréatiques ont été retrouvées en TDM lors de l'analyse en insu. Dix correspondaient à des vrais positifs, et 2 à des faux positifs (TIPMP confirmées par IRM, non fixantes en SR-TEP et en SRS). Parmi les 10 lésions vraies positives, 7 fixaient en TEP, soit une sensibilité de 70%, et 5 fixaient en scintigraphie, soit une sensibilité de 50% (**tableau 17**) En TEP, une fixation pancréatique en couronne était évocatrice d'une TNE de nature kystique.

Tableau 17 : paramètres diagnostiques de la TEP et la scintigraphie pour les TNE pancréatiques kystiques

Examen	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Exactitude (%)
TEP	70	100	100	40	75
Scintigraphie	50	100	100	28,6	58,3

2.4.1.3.3 Analyse selon la taille

Parmi les 75 TNE abdominales retrouvées, 28 avaient une taille supérieure à 10 mm, 29 mesuraient entre 6 et 10 mm, et 18 avaient une taille inférieure ou égale à 5 mm. Les TNE détectées en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC étaient significativement de plus petite taille que celles découvertes en SRS (10,8 mm vs 15,1 mm, $p = 0,01$) (**tableau 18**).

Les valeurs de la SUVmax et de la SUVmean des lésions découvertes en TEP étaient proportionnellement croissantes avec la taille des lésions, avec un recouvrement des valeurs de SUV entre les 3 groupes (**figure 12**).

Tableau 18 : paramètres descriptifs et analytiques des TNE duodéno-pancréatiques détectées en TEP et SRS, selon la taille

	TEP	SRS	
Moyenne (écart-type)	10,8 mm (\pm 7,6 mm)	15,1 mm (\pm 6,1 mm)	p = 0,01*
Sensibilité selon la taille			
- \leq 5	67% (12/18)	4% (1/18)	
- 6 – 10 mm	86% (25/29)	7% (2/30)	
- > 10 mm	75% (21/28)	43% (12/28)	

Nombre de lésions entre parenthèses : VP/(VP+FN). * Test de Wilcoxon-Mann-Whitney ($p < 0,05$ = significatif).

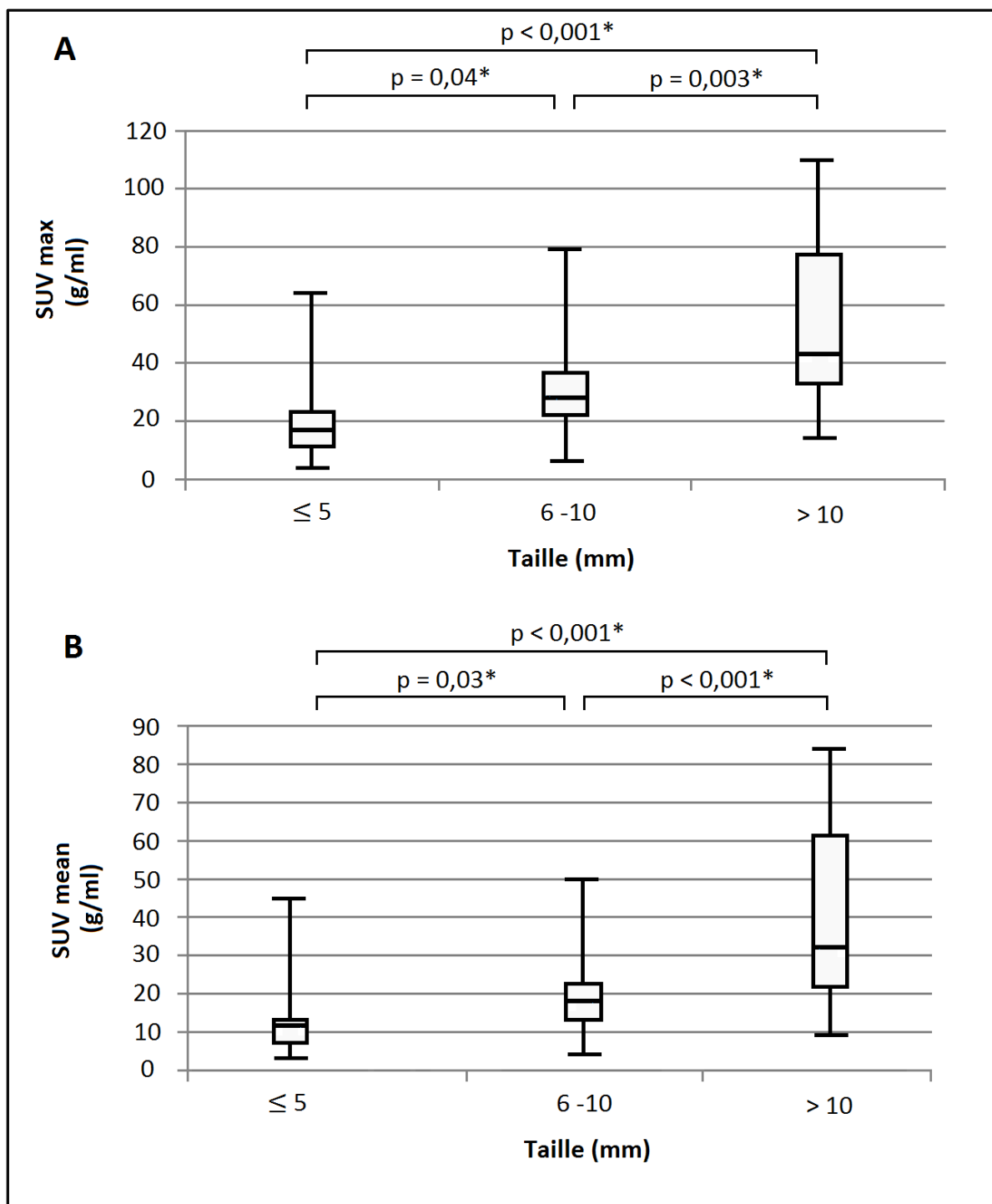


Figure 12 : SUVmax et SUVmean des lésions découvertes en TEP, classées par taille.

L'analyse de la distribution des valeurs de SUV des différentes lésions retrouvées en TEP selon la taille était basée sur le test de Wilcoxon-Mann-Whitney (* $p < 0,05$ = significatif). Il existait une augmentation significative de la distribution des valeurs de SUVmax (A) et de SUVmean (B) avec la taille des lésions.

2.5 Lésions extra-abdominales

Au-delà des TNE duodéno-pancréatiques, la réalisation des 3 modalités d'imagerie a permis la découverte de 7 lésions sus-diaphragmatiques supplémentaires. La TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC a permis de détecter une TNE bronchique bien différenciée (TNE carcinoïde typique), non vue en analyse TDM et visualisée en SRS en aveugle, chez le patient 14, et un carcinome neuroendocrine thymique (vu en TDM et en SRS en analyse en aveugle) chez le patient 4 (**figure 13**). La TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC a également permis de détecter 3 méningiomes chez 3 patients (patients 8, 13 et 14), confirmés par IRM cérébrale.

La TDM a visualisé 2 glandes parathyroïdes hyperplasiques chez la patiente 5, non visibles en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC et en SRS.

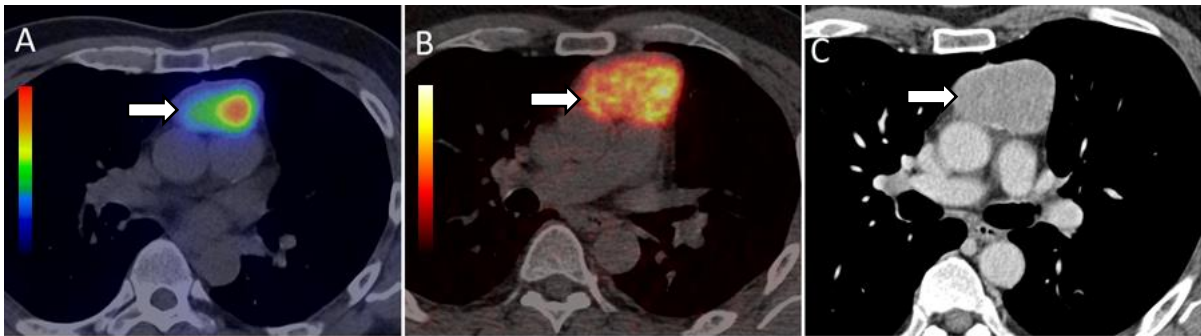


Figure 13 : patient 4 porteur d'un carcinome neuroendocrine thymique.

A : TEMP-TDM à l' ^{111}In -pentétréotide, coupe axiale. B : TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC, coupe axiale. C : TDM après injection de produit de contraste iodé, temps artériel, coupe axiale. Cette lésion de grande taille (flèche) était bien visualisée par les 3 modalités étudiées.

3^{ème} partie : discussion et perspectives

Comme nous l'avons vu précédemment, la NEM1 est une maladie génétique autosomique dominante caractérisée par le développement de tumeurs endocrines touchant principalement l'anté-hypophyse, les glandes parathyroïdes et le pancréas neuroendocrine avec un haut degré de pénétrance. Parmi les TNE, les tumeurs pancréatiques non fonctionnelles sont les plus fréquentes (22). Nous avons recruté prospectivement, au cours de leur bilan annuel, 19 patients atteints de NEM1 et suivis dans le service d'endocrinologie du CHU de Bordeaux (âge moyen à l'inclusion : 47 ± 13 ans, âge moyen au diagnostic : 34 ± 16 ans). Notre population était représentative des atteintes endocriniennes classiquement rencontrées dans la NEM1. Dix patients (53%) étaient porteurs de TNE pancréatiques non fonctionnelles connues à l'inclusion. Cinq patients (26%) avaient un antécédent de chirurgie pancréatique, et 2 patients (11%) avaient un antécédent d'insulinome précédemment opéré. Cinq patients (26%) avaient un profil de sécrétion biologique de gastrinome à l'inclusion. Aucun patient n'était porteur d'insulinome au moment de l'inclusion (nous reviendrons sur ce point ultérieurement). Tous les patients avaient un antécédent de chirurgie parathyroïdienne entrant dans le cadre de la NEM1, et 9 patients (47%) avaient une atteinte hypophysaire.

Nous avons vu que les TNE pancréatiques non fonctionnelles sont peu symptomatiques du fait de leur caractère non ou peu sécrétant, sont plus fréquemment métastatiques et sont associées à un pronostic défavorable (35). Ainsi, leur identification précoce constitue un enjeu majeur dans la prise en charge et le suivi des patients, permettant une organisation rapide de la prise en charge et une réduction de la morbi-mortalité. A l'heure actuelle, le dépistage des TNE duodéno-pancréatiques associées à la NEM1 repose sur la réalisation d'un bilan biologique et morphologique annuel (3). La TDM injectée et l'IRM sont les examens les plus couramment réalisés, avec des performances diagnostiques comparables, mais dont la sensibilité est limitée dans la détection des lésions de petite taille (3). L'échoendoscopie est la technique la plus sensible et la plus précise, mais reste un examen opérateur dépendant, et requiert une anesthésie générale (72). La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine apporte une aide dans la détection des TNE duodéno-pancréatiques et aide à la recherche de métastases et de localisations neuroendocrines thoraciques. Néanmoins, ses performances diagnostiques dans la détection des lésions de petite taille (< 10-15 mm) qui restent médiocres (3). Depuis le milieu des années 2000, l'imagerie TEP-TDM aux analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga a

montré sa supériorité dans le bilan des TNE par rapport à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (126–128,170,171). A l'heure actuelle, il existe trois principaux radiopharmaceutiques marqués au ^{68}Ga à usage clinique : le ^{68}Ga -DOTA-TOC, le ^{68}Ga -DOTA-NOC, et le ^{68}Ga -DOTA-TATE, qui se distinguent principalement par leurs différences d'affinité aux différents sous-types de récepteurs de la somatostatine. Le sous-type 2 est majoritairement surexprimé dans les TNE bien différenciées (73). Peu d'études ont étudié l'intérêt potentiel de la SR-TEP dans le bilan des NEM1.

L'objectif principal de notre étude a été de déterminer les performances diagnostiques de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC dans la détection des TNE duodéno-pancréatiques comparée à la scintigraphie monophotonique à l' ^{111}In -pentétréotide, chez une cohorte de 19 patients atteints de NEM1 recrutés prospectivement au cours de leur suivi annuel.

Résultats principaux de l'étude :

Dans cette étude, nous montrons que la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC a une sensibilité de détection des TNE duodéno-pancréatiques liées à la NEM1 plus élevée que la scintigraphie à l' ^{111}In -pentétréotide et la TDM (respectivement 76%, 20% et 60%). Aucune lésion détectée en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC ne correspondait à un faux positif. Chez 5 patients (26%), la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC était positive alors que la SRS était négative. Chez 4 patients (21%), la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC a changé le statut métastatique, par la découverte d'adénopathies péripancréatiques non visualisées en SRS.

Comparaison à la SRS :

Nos résultats sont concordants avec les données de la littérature sur les TNE sporadiques, montrant la meilleure sensibilité de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC par rapport à la SRS (127,128,170,171). Dans notre étude, la SRS a montré des performances relativement plus faibles que celles habituellement rencontrées dans la littérature (entre 75% et 100% pour les TNE pancréatiques (48)), probablement en raison de la plus petite taille des lésions. La meilleure sensibilité de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC par rapport à la SRS est expliquée par plusieurs facteurs intrinsèques : 1) le ^{68}Ga -DOTA-TOC présente une affinité 10 fois plus élevée à sst2 par rapport à l' ^{111}In -pentétréotide ; 2) le ^{68}Ga -DOTA-TOC est principalement éliminé par les voies urinaires, alors que l' ^{111}In -pentétréotide présente

une élimination hépatobiliaire, gênant l'interprétation des images au niveau abdominal. 3) la résolution spatiale des machines TEP actuelles (5 à 6 mm) est meilleure que celle des gamma-caméras conventionnelles (10-15 mm pour la TEMP).

Du fait de la fixation physiologique parfois intense de l'uncus pancréatique pouvant mimer une TNE, l'interprétation des images de SR-TEP doit être réalisée par un médecin nucléaire expérimenté. Les images retrouvées au niveau de l'uncus nécessitent une confrontation à l'imagerie morphologique (172). Cette hyperfixation physiologique de l'uncus est également retrouvée en SRS, bien que peu décrite dans la littérature (173). Elle a été source de faux positifs en SRS chez deux patients de notre étude (**figure 14**).

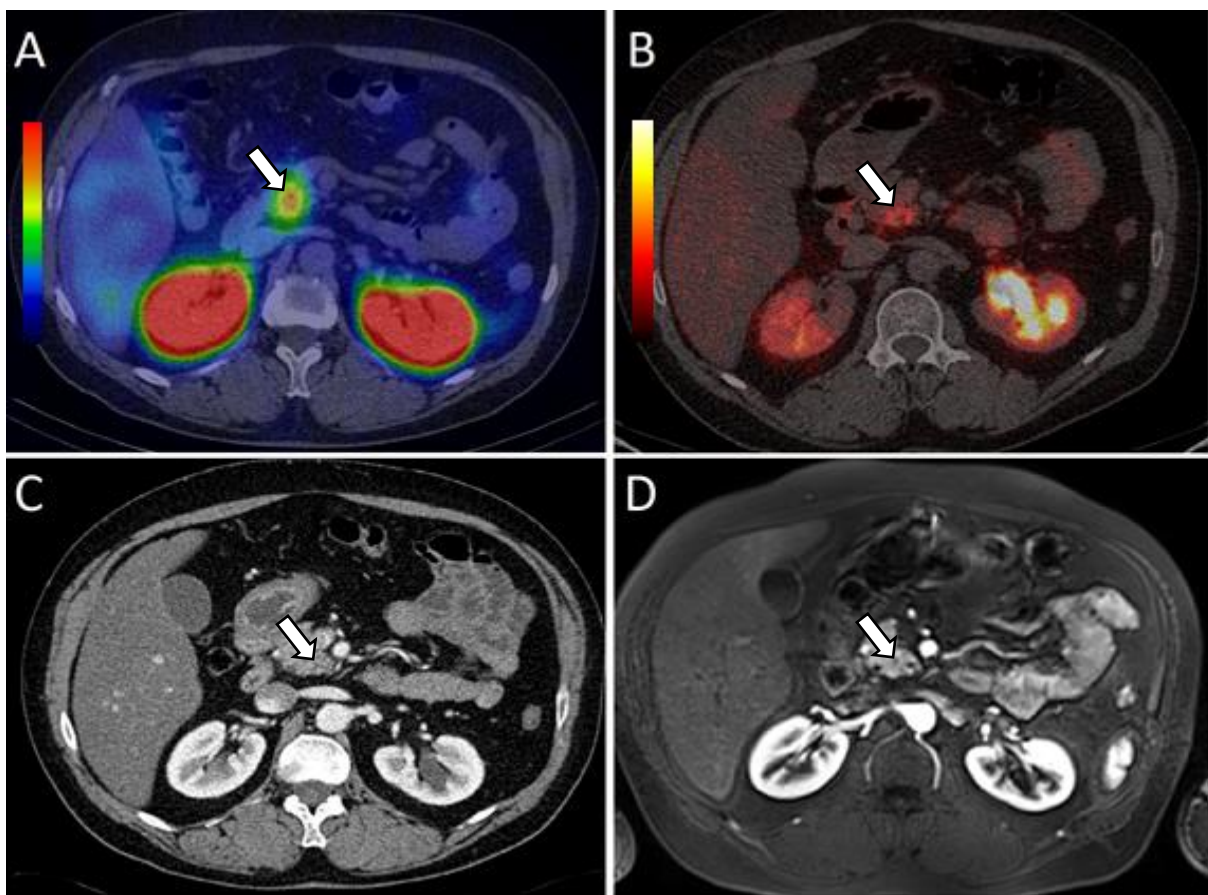


Figure 14 : patient 14 présentant une fixation physiologique de l'uncus en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC et en scintigraphie à l' ^{111}In -pentétréotide.

A : TEMP-TDM à l' ^{111}In -pentétréotide, coupe axiale. B : TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC, coupe axiale. C : TDM après injection de produit de contraste iodé, temps artériel, coupe axiale. D : IRM après injection de gadolinium, temps artériel, coupe axiale. Il existait une fixation intense (grade 3) de l'uncus pancréatique en TEMP (flèche), physiologique, décrite à tort comme une TNE pancréatique. En TEP, le caractère hétérogène et faiblement fixant évoquait une fixation physiologique (flèche). Il n'existait pas d'anomalie morphologique en TDM ou IRM (flèches).

Apports de la TDM et de l'IRM :

La TDM et l'IRM apportent des informations morphologiques primordiales au suivi lésionnel des TNE duodéno-pancréatiques liées aux NEM1. Elles restent des outils d'évaluation indispensables dans cette pathologie. La TDM a l'avantage d'être un examen rapide et disponible, avec une sensibilité de détection des TNE pancréatiques entre 60% et 80% (49). L'IRM semble plus sensible que la TDM pour la détection des TNE pancréatiques, notamment pour les petites lésions, avec une sensibilité entre 85% et 100% (47). C'est un examen non irradiant, mais moins disponible que la TDM et de réalisation plus longue. En 2015, une étude a montré que l'échoendoscopie était la technique la plus sensible pour la détection des TNE duodéno-pancréatiques associées aux NEM1, mais c'est un examen invasif, opérateur dépendant, peu disponible et nécessitant une anesthésie générale (72). Dans notre étude, la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC a permis de cibler, a posteriori, 15 TNE duodéno-pancréatiques supplémentaires chez 8 patients, non visualisées initialement en TDM (soit 33% de lésions supplémentaires par rapport à une analyse sans les données de la TEP). Cette information apportée par notre étude est utile, car elle permettra un suivi morphologique plus fin des TNE pancréatiques, dont on connaît le potentiel agressif en cas de croissance rapide (**figure 15**) (3).

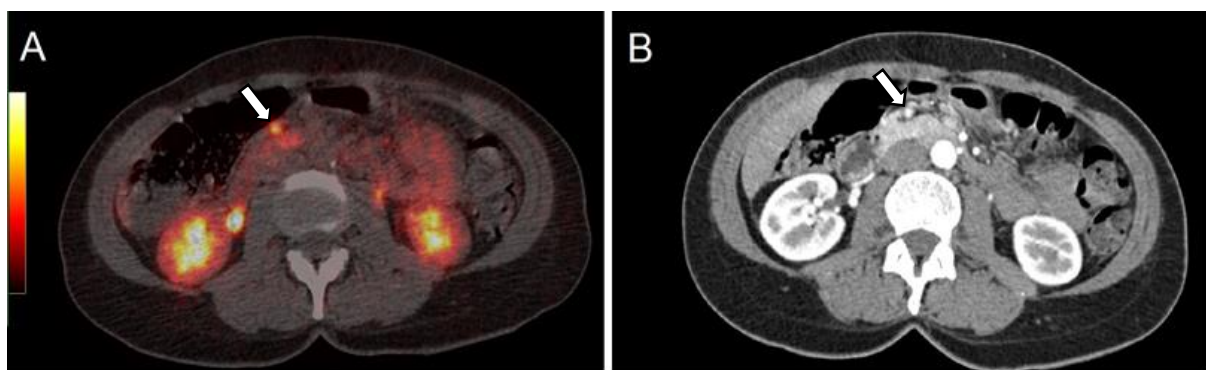


Figure 15 : patiente 15 porteuse d'une TNE pancréatique céphalique visualisée en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC en insu et vue rétrospectivement en TDM.

A : TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC, coupe axiale B : TDM après injection de produit de contraste iodé, temps artériel, coupe axiale. La TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC a permis de localiser une TNE pancréatique de 6 mm, difficilement visible en analyse TDM. Cette lésion pourra être plus aisément suivie lors du bilan morphologique annuel.

Comparaison à la littérature de la SR-TEP dans les NEM1 :

À l'heure actuelle, seules 3 études ont montré l'intérêt de la SR-TEP chez les patients atteints de NEM1 (**tableau 19**). Notre étude présente l'avantage méthodologique d'un recrutement des patients et d'un recueil des données prospectifs, chez une population de patients atteints de NEM1 évalués dans le cadre de leur suivi annuel, tout comme l'étude de Sadowski *et al.* publiée en 2015 (140).

Tableau 19 : principales caractéristiques des études sur la SR-TEP dans la NEM1

	Travail actuel, 2015	Froeling <i>et al.</i> , 2012	Sharma <i>et al.</i> , 2015	Sadowski <i>et al.</i> , 2015
Patients (nombre)	NEM1 (19)	NEM1 (19) NEM2 (2)	NEM1 (9) NEM2 (24)	NEM1 (26)
Traceur	⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	⁶⁸ Ga-DOTA-NOC	⁶⁸ Ga-DOTA-TATE
Design	Prospectif Monocentrique	Rétrospectif Monocentrique	Rétrospectif Monocentrique	Prospectif Monocentrique
Comparaison	Scintigraphie à l' ¹¹¹ In-pentétréotide TDM injectée	TDM injectée	-	Scintigraphie à l' ¹¹¹ In-pentétréotide TDM injectée
Gold standard	Histologie Suivi clinico-radiologique	Histologie Suivi clinico-radiologique	Histologie Suivi clinico-radiologique	Histologie Suivi clinico-radiologique
Performances diagnostiques	Sensibilité = 76% Spécificité = 100% Exactitude = 77%	Sensibilité = 89%* Spécificité = 100%* Exactitude = NC	Sensibilité = 93%† Spécificité = NC Exactitude = 90%†	-
* sur les patients NEM1. † patients NEM1 et NEM2 confondus				

Les deux premières études ont évalué l'intérêt de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC (équipe allemande de Froeling *et al.* en 2012 (174)) et au ⁶⁸Ga-DOTA-NOC (équipe indienne de Sharma *et al.* en 2015 (139)) chez des patients atteints de NEM. Ces études présentent plusieurs différences par rapport à notre étude : l'analyse des données a été réalisée rétrospectivement, et a porté sur des patients atteints à la fois de NEM1 et de NEM2 (19 NEM1 dans l'étude de 2012 sur le ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, et 9 patients dans l'étude de 2015 sur le ⁶⁸Ga-DOTA-NOC) (139,174). Dans ces 2 études, il n'existait pas de comparaison avec la SRS, examen actuellement recommandé dans le bilan des TNE. Elles montraient néanmoins de bonnes performances diagnostiques de la SR-TEP dans le bilan des TNE chez les patients atteints de NEM1 (89% pour les NEM1 dans l'étude de Froeling *et al.* et 93% toutes NEM confondues pour l'équipe de Sharma *et al.*).

Une seule étude, publiée en août 2015 par l'équipe de Sadowski *et al.*, a étudié l'intérêt de la SR-TEP au ^{68}Ga -DOTA-TATE de façon prospective chez 26 patients atteints de NEM1, en comparaison avec la scintigraphie à l' ^{111}In -pentétréotide et la TDM injectée. La TEP détectait 107 lésions neuroendocrines, la scintigraphie à l' ^{111}In -pentétréotide 33 lésions, et la TDM 48 lésions (140). Notre cohorte diffère de celle de l'étude de Sadowski, où une proportion plus importante de patients présentait un stade métastatique.

Dans notre étude, la SR-TEP semble avoir des performances diagnostiques moins bonnes que les 3 études déjà publiées. Cette sensibilité apparente plus faible peut être expliquée par 3 raisons : 1) le ^{68}Ga -DOTA-TATE, utilisé par l'équipe de Sadowski *et al.*, possède une affinité 10 fois plus importante pour sst2 que le ^{68}Ga -DOTA-TOC. Le choix du ^{68}Ga -DOTA-TOC dans l'étude GALTEP a été guidé par son intégration dans un consortium international d'évaluation des peptides radiomarqués pour l'imagerie TEP, « Galléa », animé par General Electric Healthcare®. Dans le cadre de ce consortium, l'équipe bordelaise devait évaluer ce traceur et notamment sa méthode de synthèse originale, déjà en évaluation à l'institut Karolinska en Suède au moment du dépôt de l'étude auprès des tutelles. 2) trois lésions d'une TNE pancréatique de grade 2 OMS connue depuis 4 ans (une adénopathie et 2 métastases hépatiques) chez la patiente 8 n'ont pas été visualisées en SR-TEP. La patiente a bénéficié d'emblée d'un traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase et analogues de la somatostatine, avec arrêt des ITK au bout de deux ans. Les lésions sont en stabilité morphologique stricte depuis le début du traitement. Ce traitement au long cours par analogues de la somatostatine pourrait expliquer l'absence de visualisation des lésions en SR-TEP. 3) cinq lésions neuroendocrines (3 pancréatiques et 2 ganglionnaires) chez la patiente 3 ont été découvertes au décours d'une IRM réalisée dans le cadre d'un contrôle de fixations pancréatiques découvertes en SR-TEP et non visibles en TDM. Parmi ces 5 lésions, 3 présentaient un hypermétabolisme TEP en ^{18}F -FDG, témoignant de leur potentiel (**figure 16**). Néanmoins, l'IRM de contrôle a été réalisée 8 mois après la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC. Il est possible que ces lésions ne fussent pas existantes au moment de la réalisation de la SR-TEP, expliquant leur non visualisation.

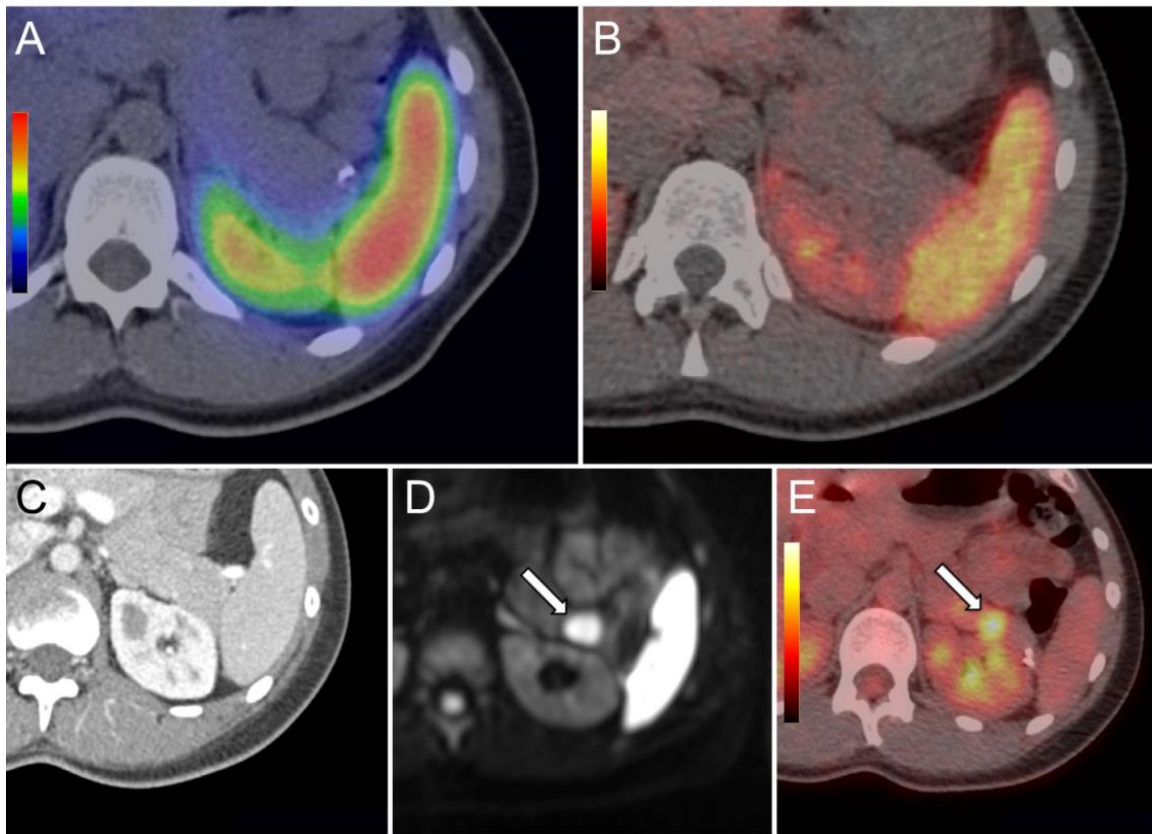


Figure 16 : patiente 3 porteuse d'une TNE pancréatique caudale rapidement évolutive, non vue en imagerie moléculaire des récepteurs de la somatostatine et en TDM.

A : TEMP-TDM à l' ^{111}In -pentétréotide, coupe axiale. B : TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC, coupe axiale. C : TDM après injection de produit de contraste iodé, temps artériel, coupe axiale. D : IRM séquence de diffusion b800, coupe axiale. E : TEP-TDM au ^{18}F -FDG, coupe axiale. Cette patiente a bénéficié d'une IRM pancréatique dans le but de confirmer des fixations céphaliques vues en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC. L'IRM a révélé la présence d'une lésion de la queue du pancréas de 16 mm, hypermétabolique en TEP-TDM au ^{18}F -FDG (flèches), évoquant une TNE au potentiel agressif. Cette lésion n'était pas visualisée en SRS, TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC ou en TDM injectée.

Contrairement à notre travail, les lésions découvertes lors de l'analyse TEP, scintigraphique ou TDM dans l'étude de 2015 de l'équipe de Sadowski n'ont pas bénéficié, en cas de lésion douteuse, d'un contrôle par IRM, échocendoscopie ou TEP-TDM au ^{18}F -FDG. Nous avons fait le choix, contrairement aux précédentes études, d'inclure dans notre recueil de lésions « *gold standard* » les lésions supplémentaires découvertes par les modalités radiologiques de contrôle. Cet élément, expliquant en partie la sensibilité apparente plus faible de notre étude par rapport à la littérature, permet néanmoins l'obtention de paramètres de performances diagnostiques sans doute plus proches de la réalité.

Les lésions duodéno-pancréatiques chez les patients atteints de NEM1 étant multifocales, et pour la majorité lentement évolutives, le contrôle histologique de chaque lésion n'était pas envisageable. Le « *gold standard* » devait donc reposer sur l'association

des résultats de plusieurs modalités d'imagerie, critère de référence communément admis dans les études sur les tumeurs neuroendocrines (127,128,170,171). Un contrôle histologique a pu être obtenu chez 5 patients sur 19, soit 26% des patients, résultat similaire à l'étude de Sadowski *et al.* (7 patients sur 26 soit 27%).

Avantages de la SR-TEP :

La TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC a montré dans cette étude sa capacité à détecter des lésions de petite taille, améliorant ainsi la précision de la cartographie lésionnelle des TNE duodéno-pancréatiques chez les patients atteints de NEM1. La TEP détectait toutes les lésions mises en évidence par la SRS (**figure 17**), sans faux positifs, justifiant son utilisation en remplacement de la SRS.

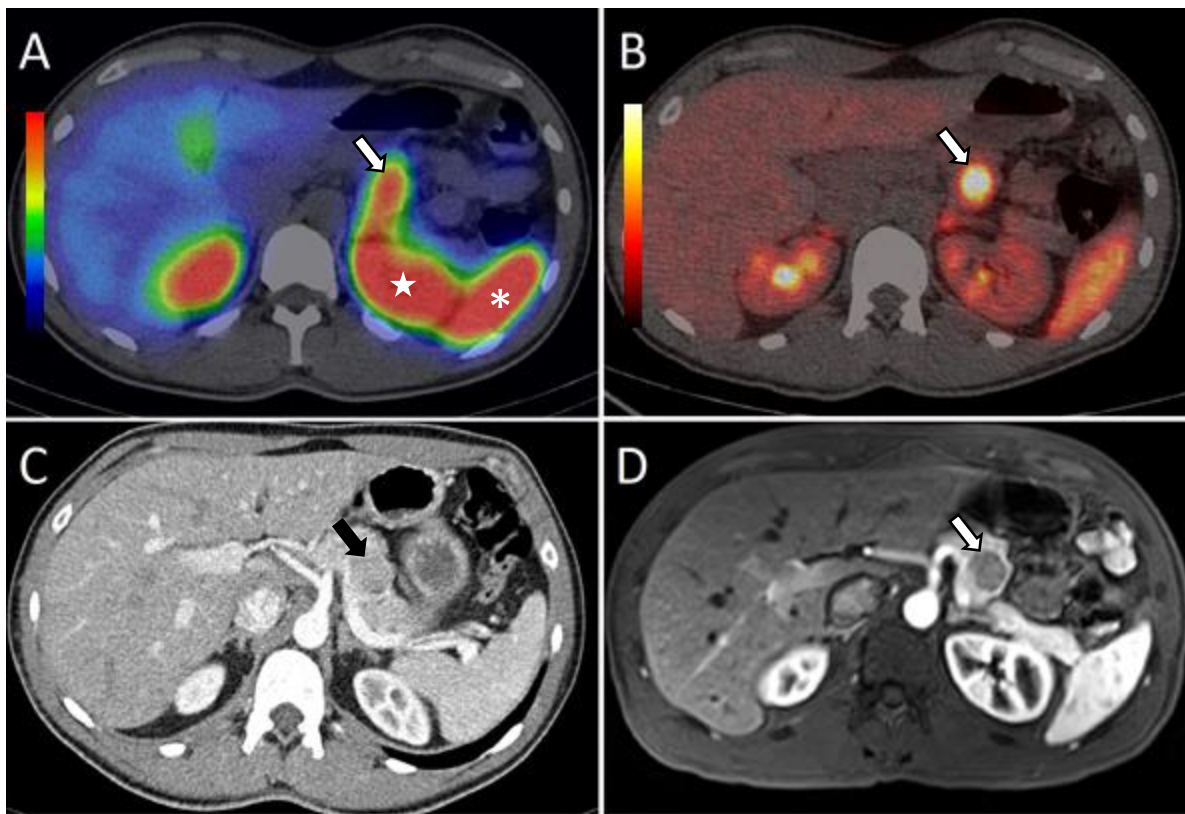


Figure 17 : patient 19 porteur d'une TNE pancréatique corporeale de 22 mm.

A : TEMP-TDM à l' ^{111}In -pentétréotide, coupe axiale. B : TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC, coupe axiale. C : TDM après injection de produit de contraste iodé, temps artériel, coupe axiale. D : IRM après injection de gadolinium, temps artériel, coupe axiale. Cette lésion de grande taille correspondait à une TNE pancréatique corporeale de grade 1 OMS. Elle était visible par les 3 modalités étudiées, ainsi qu'en IRM (flèches). Noter le meilleur contraste visuel de la TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC par rapport à la tomoscintigraphie à l' ^{111}In -pentétréotide, où la répartition du traceur semblait continue entre la lésion pancréatique, le rein gauche (étoile) et la rate (astérisque).

Nous avons également montré que la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC a une sensibilité de détection des TNE kystiques pancréatiques de 70%, dont la nature neuroendocrine est parfois difficile à préciser sur les examens morphologiques. En effet, certaines lésions kystiques pancréatiques bénignes, comme les tumeurs intracanales papillaires mucineuses du pancréas (TIPMP), peuvent être prises à tort pour des TNE pancréatiques kystiques en TDM. Dans notre étude, ces lésions ont été responsables de 2 faux positifs en analyse TDM en insu (**figure 18**).

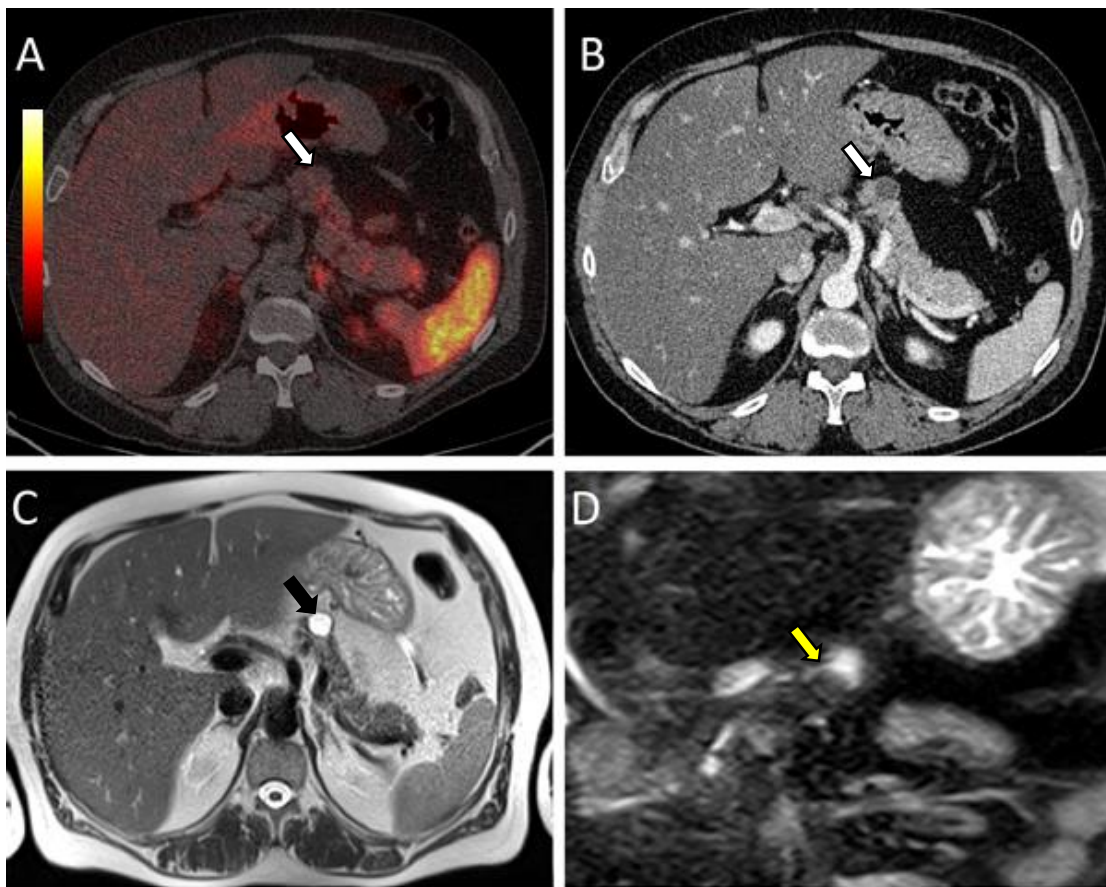


Figure 18 : patient 14 porteur d'une TIPMP du pancréas corporel.

A : TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC, coupe axiale. B : TDM après injection de produit de contraste iodé, temps artériel, coupe axiale. C : IRM séquence T2 coupe axiale. D : bili-IRM vue coronale. La lésion kystique pancréatique visualisée en TDM (flèche blanche), malgré l'absence de franche couronne tissulaire hyperartérialisée, pouvait évoquer une TNE pancréatique kystique (flèche blanche). Il n'existait pas d'hyperfixation de cette lésion en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC (flèche blanche). Cette lésion en hypersignal T2 (flèche noire) présentait un raccordement à un canal biliaire secondaire en bili-IRM (flèche jaune) confirmant le diagnostic de TIPMP. Ce type de lésion, difficilement évaluable en TDM, est source de potentiels faux positifs en scanner.

Une fixation en couronne sur les images TEP était caractéristique de TNE kystique, correspondant à la couronne tissulaire neuroendocrine (**figure 19**).

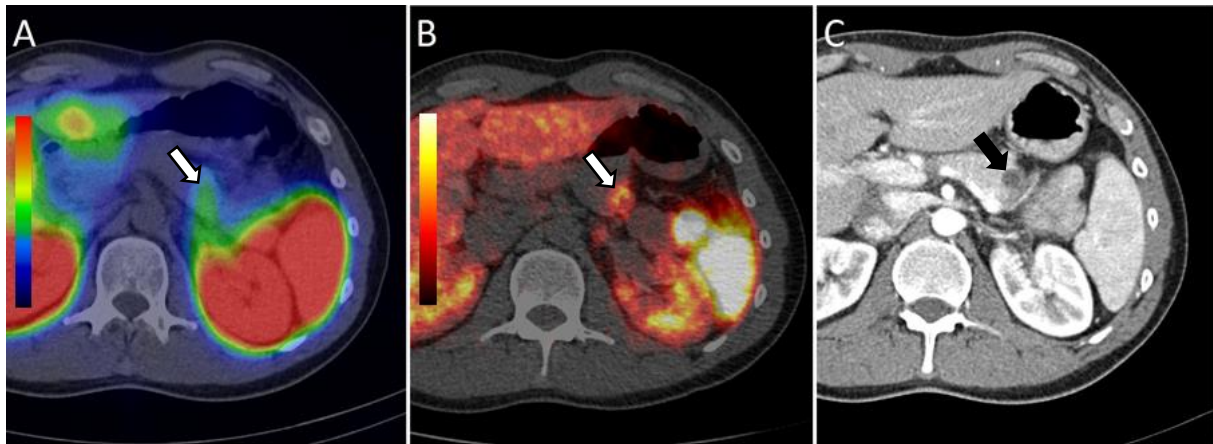


Figure 19 : patient 6 porteur d'une TNE pancréatique kystique.

A : TEMP-TDM à l' ^{111}In -pentétrétotide, coupe axiale. B : TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC, coupe axiale. C : TDM après injection de produit de contraste iodé, temps artériel, coupe axiale. La lésion kystique fixait le traceur en TEMP. Sa composante tissulaire était bien visible en TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC, avec une fixation de la lésion en couronne (flèche).

Au-delà de ses meilleures performances diagnostiques, la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC permet un bilan et une cartographie des lésions corps entier, d'un seul tenant, 1h après injection du radiopharmaceutique, contrairement à la scintigraphie conventionnelle qui nécessite au moins deux acquisitions, en général 6h et 24h après injection du radiopharmaceutique. Par exemple, la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC réalisée chez le patient 14 a permis de détecter une TNE bronchique bien différenciée (carcinoïde typique) non détectée en TDM en insu (**figure 20**), et un méningiome de la faux confirmé par IRM cérébrale (**figure 21**).

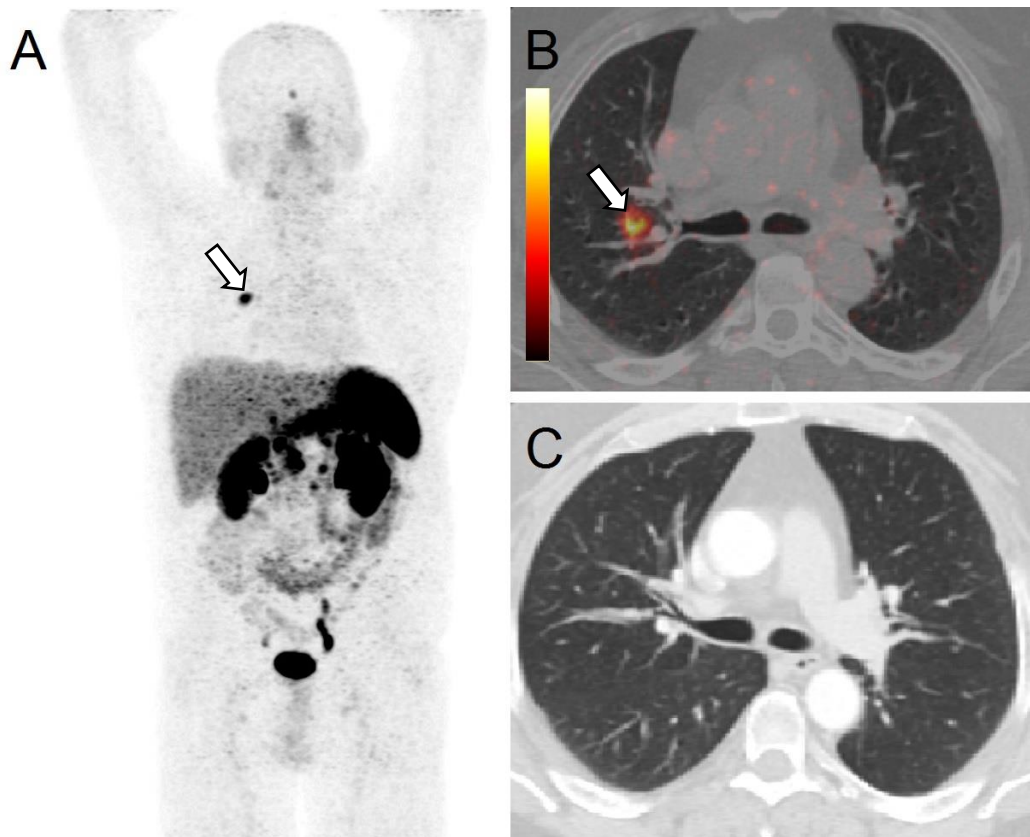


Figure 20 : patient 14 porteur d'une TNE carcinoïde typique bronchique.

A : TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC, vue MIP de face. B : TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC, coupe axiale. C : TDM après injection de produit de contraste iodé, coupe axiale. Une fixation pulmonaire a été découverte en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC (flèches), sans lésion clairement identifiable en analyse TDM en aveugle. Ce patient a bénéficié d'une chirurgie par segmentectomie + curage ganglionnaire médiastinal. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire retrouvait une TNE pulmonaire carcinoïde typique de 11 mm, sans envahissement ganglionnaire.

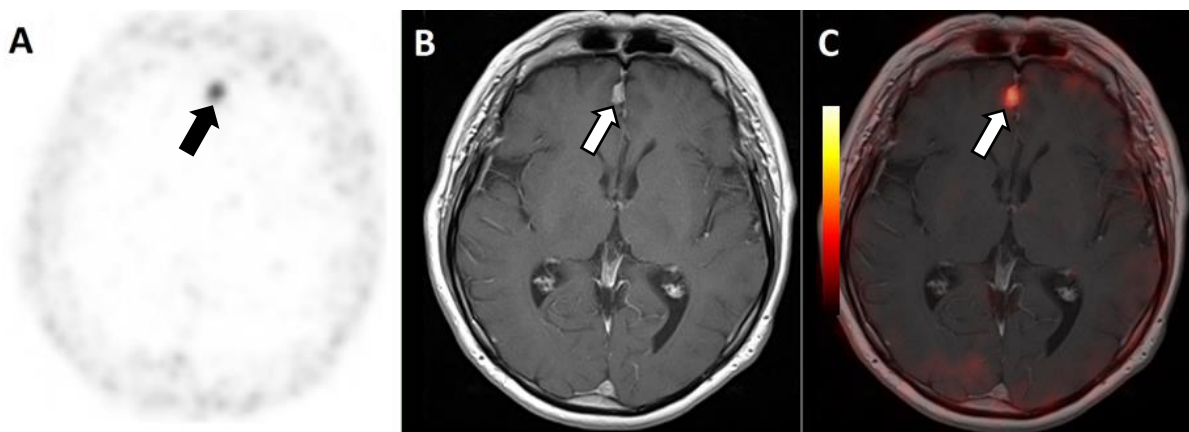


Figure 21 : patient 14 porteur d'un méningiome de la faux.

A : TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC, coupe axiale. B : IRM cérébrale, séquence T1 avec injection de gadolinium, coupe axiale. C : fusion axiale a posteriori TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC et IRM, après recalage manuel. Le méningiome était bien visible par les deux modalités TEP et IRM (flèche).

Cas particulier des insulinomes :

Malgré une distribution lésionnelle relativement comparable à celle retrouvée dans la population générale des patients atteints de NEM1, une autre différence de l'étude était l'absence d'insulinome parmi les 19 patients étudiés, tout comme l'étude de Sadowski *et al.* Les insulinomes expriment de façon hétérogène les récepteurs de la somatostatine, avec une expression de sst2 inconstante (77). Le ^{68}Ga -DOTA-NOC, par son spectre d'affinité étendu à sst2, sst3 et sst5, pourrait être un traceur de choix pour l'imagerie TEP des insulinomes. Néanmoins, une étude de 2014 sur 35 patients a montré une sensibilité de détection de ce traceur de 26%, similaire à l'imagerie conventionnelle, confirmant l'hétérogénéité d'expression des récepteurs de la somatostatine par ces tumeurs (175). Une évaluation fonctionnelle par d'autres traceurs peut être justifiée pour les localiser. Une étude française de 2015 a montré de bonnes performances de l'imagerie TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA, à condition de réaliser une prémédication par carbidopa avant l'examen et une acquisition précoce sur la région abdominale (176). Les analogues du GLP-1 pour l'imagerie TEP semblent également prometteurs. Des études *in vitro* ont montré que les insulinomes surexpriment le récepteur du GLP-1 (177). Une étude pilote suisse publiée en 2015 a évalué l'intérêt du ^{68}Ga -DOTA-exendin-4, un analogue du GLP-1 pour l'imagerie TEP, dans le bilan des insulinomes. Cinq patients présentant des hypoglycémies hyperinsuliniques ont bénéficié d'une TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-exendin-4. L'imagerie TEP était positive chez tous les patients, et l'imagerie TDM ou IRM ne retrouvaient pas de lésion pancréatique chez 4 patients. Quatre des cinq patients ont bénéficié d'une chirurgie, confirmant le diagnostic d'insulinome bénin (178).

Cas particulier des parathyroïdes :

Des études *in vitro* ont montré que les glandes parathyroïdes saines, les adénomes et les hyperplasies parathyroïdiennes expriment faiblement les sst (74,83,84). Dans les 2 premières études évaluant la SR-TEP dans le cadre de la NEM1, les images TEP des récepteurs de la somatostatine ont néanmoins été capables de montrer certaines parathyroïdes hyperfonctionnelles. Trois adénomes parathyroïdiens étaient visibles en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC dans l'étude de Froeling *et al.* (mais les auteurs ne précisent pas la proportion de patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire au moment de la réalisation de l'examen). Deux adénomes parathyroïdiens chez 2 patients étaient visibles en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-NOC dans l'étude de Sharma *et al.*, alors que 6 patients étaient atteints d'hyperparathyroïdie primaire. Ces résultats contrastent avec ceux de notre étude, où aucune parathyroïde hyperfonctionnelle n'a été détectée en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC, alors que 3 patients avaient une hyperparathyroïdie primaire au moment de la réalisation de l'examen. La TDM a visualisé 2 hyperplasies parathyroïdiennes connues chez une patiente porteuse d'une hyperparathyroïdie primaire en surveillance clinico-biologique simple, alors qu'il n'existait pas d'hyperfixation en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC (**figure 22**).

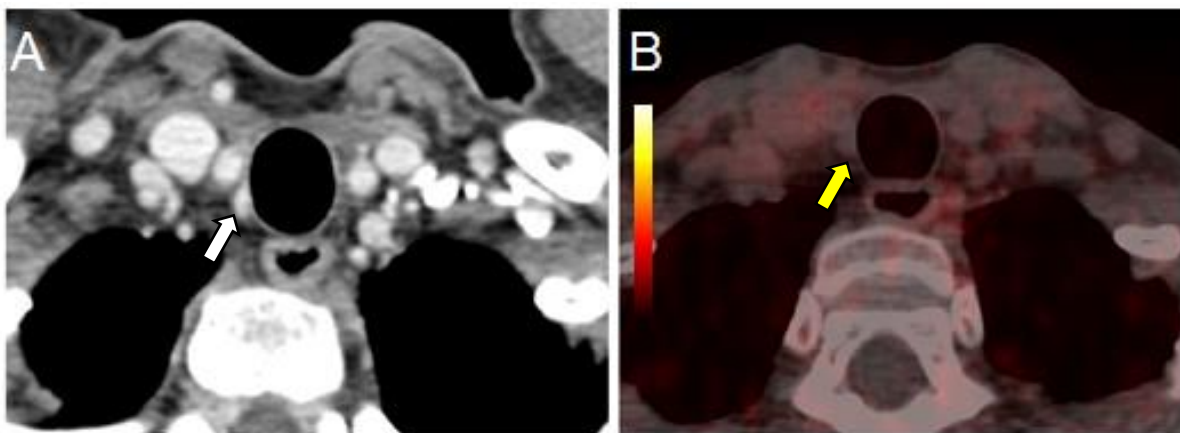


Figure 22 : patiente 5 porteuse d'hyperplasie parathyroïdienne inférieure droite.

A : TDM après injection de produit de contraste iodé, temps artériel, coupe axiale. B : TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC, coupe axiale. L'hyperplasie parathyroïdienne était visualisée en TDM sous forme d'un nodule infracentimétrique latéro trachéal droit (flèche blanche). Il n'existait pas de fixation du ^{68}Ga -DOTA-TOC au niveau de cette hyperplasie (flèche jaune).

La SR-TEP ne semble donc pas être une technique d'imagerie efficace dans la localisation des hyperplasies et adénomes parathyroïdiens. En cas de volonté de localiser une glande parathyroïde hyperfonctionnelle, notamment en cas de récurrence biologique après chirurgie, l'échographie cervicale et la scintigraphie au ^{99m}Tc -sestaMIBI restent les techniques d'imagerie recommandées en première intention (179). Récemment, la TEP-TDM à la ^{18}F -fluorocholine a montré d'excellents résultats dans la détection des glandes parathyroïdes chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire. La ^{18}F -fluorocholine est un analogue de la choline, précurseur des phospholipides membranaires, et intégrée aux membranes cellulaires après phosphorylation par la choline kinase. Elle permet donc l'imagerie TEP du métabolisme membranaire. En 1987, une étude japonaise a montré que l'activité de la choline kinase dans les adénomes parathyroïdiens est augmentée de façon proportionnelle avec la sécrétion de PTH (180). Une étude pilote slovène de 2014 a comparé la TEP-TDM à la ^{18}F -fluorocholine et la TEMP-TDM au ^{99m}Tc -sestaMIBI chez 24 patients atteints d'hyperparathyroïdie primitive. TEP et scintigraphie avaient des sensibilités de détection respectives de 92% et 64% dans la détection pré-chirurgicale du site parathyroïdien pathologique, avec une excellente sensibilité de la ^{18}F -fluorocholine en ne prenant en compte que les hyperplasies parathyroïdiennes (91% vs 50% pour la scintigraphie) (181).

Amélioration de la sensibilité de la SR-TEP :

Dans la 1^{ère} partie, nous avons montré tout l'intérêt de l'apport des images morphologiques (TDM injecté multiphase, IRM) notamment dans la détection des TNE pancréatiques. Dans notre étude, une difficulté rencontrée lors de l'analyse des images de TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC a été la localisation anatomique précise des fixations retrouvées en TEP, la TDM concomitante ayant été réalisée sans injection de produit de contraste iodé (**figure 23**).

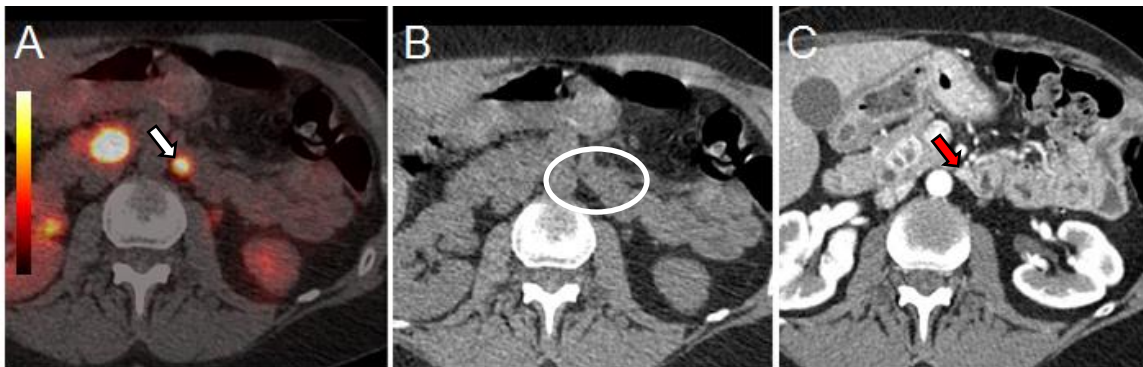


Figure 23 : patiente 12 porteuse d'une adénopathie péripancréatique.

A : TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, coupe axiale. B : TDM non injectée de l'examen TEP, coupe axiale. C : TDM après injection de produit de contraste iodé, coupe axiale. Le TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC a révélé une fixation de la région duodéno-pancréatique (flèche blanche). La localisation anatomique précise de cette fixation était difficilement déterminable sur la TDM non injectée réalisée concomitamment à l'examen TEP, et pouvait correspondre au pancréas, au duodénum ou à une adénopathie (cercle blanc). L'injection de produit de contraste iodé apporte des informations essentielles sur la taille et la localisation des lésions découvertes en TEP. Cette lésion correspondait à une adénopathie péripancréatique (flèche rouge). Noter également la seconde fixation pancréatique, visible en TDM injectée sous forme d'une lésion nodulaire pancréatique céphalique bien limitée avec couronne hypervasculaire.

Pour les patients avec un contraste naturel intra abdominal faible (peu de graisse intra-abdominale), la distinction entre une fixation pancréatique, ganglionnaire, ou duodénale, notamment pour les lésions de petite taille, n'a pu être précisée qu'après levée de l'insu. Plusieurs études ont montré une amélioration significative de la sensibilité de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC avec injection de produit de contraste iodé par rapport à un examen réalisé sans injection (182,183). Une étude de 2011 a montré que, si une injection de produit de contraste iodé est envisagée lors de l'examen TEP-TDM, le protocole d'acquisition TDM doit comporter les 3 temps d'acquisition classiquement recommandés pour l'imagerie des TNE pancréatiques (artériel, portal et veineux) (184). Une acquisition

TDM avec injection de produit de contraste iodé concomitante à la réalisation de l'examen TEP présenterait l'avantage de la réalisation, en un seul temps, d'une cartographie morpho-fonctionnelle des TNE dans le cadre de la NEM1. Pour une analyse optimale, les images TDM avec injection de produit de contraste iodé devraient au mieux bénéficier d'une relecture par un radiologue spécialiste de l'imagerie neuroendocrine, nécessitant une coopération étroite avec le service de radiologie.

Une autre possibilité d'amélioration de la sensibilité de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC serait la réalisation d'un examen TEP-IRM, soit par fusion a posteriori d'images TEP et IRM, soit par acquisition TEP-IRM en un seul temps. Une étude de 2013 a comparé les différences entre TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC avec injection de produit de contraste iodé et IRM corps entier dans le bilan des TNE. La TEP-TDM était plus performante dans la détection des adénopathies métastatiques et des lésions pulmonaires, et l'IRM était plus performante dans la détection des métastases hépatiques et osseuses. La TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC était néanmoins plus performante pour le staging (133). Une autre étude de 2011 a évalué l'intérêt de la fusion a posteriori des images de TEP au ^{68}Ga -DOTA-TOC avec les images d'IRM dans la détection des métastases hépatiques. Elle a montré une meilleure sensibilité de la TEP-IRM par rapport à la TEP-TDM avec injection de produit de contraste iodé, et une meilleure spécificité de la TEP-IRM par rapport à l'IRM avec injection de chélates de gadolinium (132). La fusion a posteriori des images TEP et IRM reste la solution la plus simple à l'heure actuelle pour l'obtention d'images TEP-IRM, mais nécessite un temps de post-traitement d'images non négligeable, et doit être réalisée par un opérateur formé aux techniques de fusion multi-modalités et de recalage manuel. La technologie TEP-IRM, permettant la réalisation de l'examen en un seul temps, reste en cours de développement et peu disponible.

D'un point de vue économique :

Une étude allemande de 2012 a comparé le coût de la scintigraphie à l' ^{111}In -pentétréotide et de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC dans la prise en charge des TNE entéro-pancréatiques. Bien que l'investissement nécessaire pour la production du radiopharmaceutique et l'acquisition des images soit plus élevé pour la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC par rapport à la scintigraphie, l'impact financier global de la TEP sur la prise en charge est drastiquement plus faible que la scintigraphie (187).

D'un point de vue dosimétrique :

La SR-TEP entraîne une irradiation moins importante par rapport à la TEMP-TDM des récepteurs de la somatostatine (2,2 mSv versus 8,2 mSv, sans prise en compte du scanner *low-dose* réalisé de façon concomitante) (**tableau 20**). Chez nos patients, l'irradiation moyenne de l'examen TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC était de 11,8 mSv (2,2 mSv pour la TEP, et 9,6 mSv pour la TDM CTAP sans injection), alors que la dose efficace d'une scintigraphie des récepteurs de la somatostatine à l'¹¹¹In-pentétréotide, couplée à une acquisition TDM abdominale était de 11 mSv en moyenne (8,2 mSv pour la scintigraphie et 2,8 mSv pour l'acquisition TDM). Ainsi, l'examen TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC « corps entier » entraîne une irradiation équivalente à la scintigraphie planaire à l'¹¹¹In-pentétréotide couplée à une acquisition TEMP-TDM abdominale. En comparaison, une acquisition TDM TAP injectée avec acquisition aux temps artériels et portal, classiquement réalisée dans le bilan annuel de NEM1, représentait une dose efficace de 20 mSv chez nos 19 patients (**tableau 20**).

Tableau 20 : dosimétrie patient de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, de la scintigraphie à l'¹¹¹In-pentétréotide et de la TDM injectée, chez les 19 patients de l'étude

	⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	¹¹¹ In-pentétréotide	TDM AP injectée
Activité moyenne injectée (MBq)	97	150	-
Coefficient de dose efficace (mSv/MBq) (118,185)	2,3 x 10 ⁻²	5,5 x 10 ⁻²	-
Dose efficace moyenne médecine nucléaire (mSv)	2,2	8,2	-
PDL moyen acquisitions TDM (mGy/cm)	TAP sans injection (<i>low-dose</i>) : 687	AP sans injection (<i>low-dose</i>) : 215	TDM TAP multiphase : 1428
Facteurs de conversion de dose efficace TDM (mSv/(mGy.cm))(186)	0,014	0,015	0,014
Dose efficace moyenne TDM (mSv)	9,6	2,8	20
Dose efficace totale (mSv)	11,8	11	20
Gain dosimétrique (mSv)	Vs TEP	-	+ 8,2
	Vs SRS	+ 0,8	-
	Vs TDM	- 8,2	-

Propositions d'intégration de la SR-TEP aux différentes étapes de la prise en charge des NEM1 :

Actuellement, la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine n'a pas de place clairement définie dans les dernières recommandations de 2012 sur la prise en charge des NEM1. Il est simplement précisé qu'elle peut venir en aide des examens radiologiques habituellement recommandés, afin de mieux localiser des métastases hépatiques ou une éventuelle TNE thoracique (3). Néanmoins, l'excellente sensibilité de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC dans la détection des TNE duodéno-pancréatiques, notamment pour les lésions de petite taille, permettrait de compléter la cartographie lésionnelle, particulièrement lors d'un bilan initial de NEM1, ou en cas de nouveau bilan chez un patient perdu de vu. Elle pourrait également être réalisée dans le cadre du suivi systématique, par exemple tous les 2 à 3 ans, en complément de l'imagerie morphologique, ou en alternance avec celle-ci ; mais ceci reste à confirmer par des études prospectives. Notre étude a montré dans cette population de patients NEM1 une excellente sensibilité de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC dans la détection de gastrinomes duodénaux, mais également dans la recherche des adénopathies métastatiques péri pancréatiques, même en cas d'envahissement millimétrique. Nous avons vu que la prise en charge des gastrinomes chez le patient NEM1 était discutée au cas par cas au sein de réunions de concertation multidisciplinaire spécialisée (réseau de tumeurs rares RENATEN). Une prise en charge chirurgicale est recommandée en cas de localisation pancréatique > 2cm, de localisation métastatique hépatique chirurgicale, et peut être envisagée au cas par cas en cas de gastrinome duodéal ou de non contrôle des symptômes d'hypersécrétion par le traitement médical (3). La TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC a donc une place de choix dans le bilan initial des gastrinomes chez les patients atteints de NEM1, afin de localiser le ou les gastrinomes, et de rechercher des métastases ganglionnaires ou hépatiques. Elle a également un rôle à jouer dans le suivi, afin de rechercher précocement d'éventuelles localisations métastatiques, notamment en cas d'échappement des symptômes au contrôle médical. Plus généralement, la capacité de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC à détecter des lésions millimétriques aiderait à la réalisation d'un staging précoce et fiable des lésions duodéno-pancréatiques, notamment par la détection d'un envahissement ganglionnaire métastatique, et permettrait ainsi une prise en charge thérapeutique curative rapide.

Ainsi, les 3 analogues de la somatostatine radiomarqués pour l'imagerie TEP les plus couramment utilisés (^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-NOC, et ^{68}Ga -DOTA-TATE) ont de bonnes performances diagnostiques dans la détection des TNE liées aux NEM1. Le ^{68}Ga -DOTA-TATE, en raison de son affinité 10 fois plus importante à sst2 que les deux autres radiopharmaceutiques existant, pourrait être à privilégier (112,113). Cet élément nécessite une confirmation par d'autres études. En cas de recherche spécifique d'insulinome, une TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA serait à réaliser en premier lieu. La TEP-TDM aux analogues du GLP-1 semble être prometteuse dans le bilan des insulinomes bénins. En cas de TNE aux caractéristiques agressives (non fixante en SR-TEP, rapidement progressive, ou Ki-67% > 10%), une imagerie TEP-TDM au ^{18}F -FDG est licite (**figure 23**) (98).

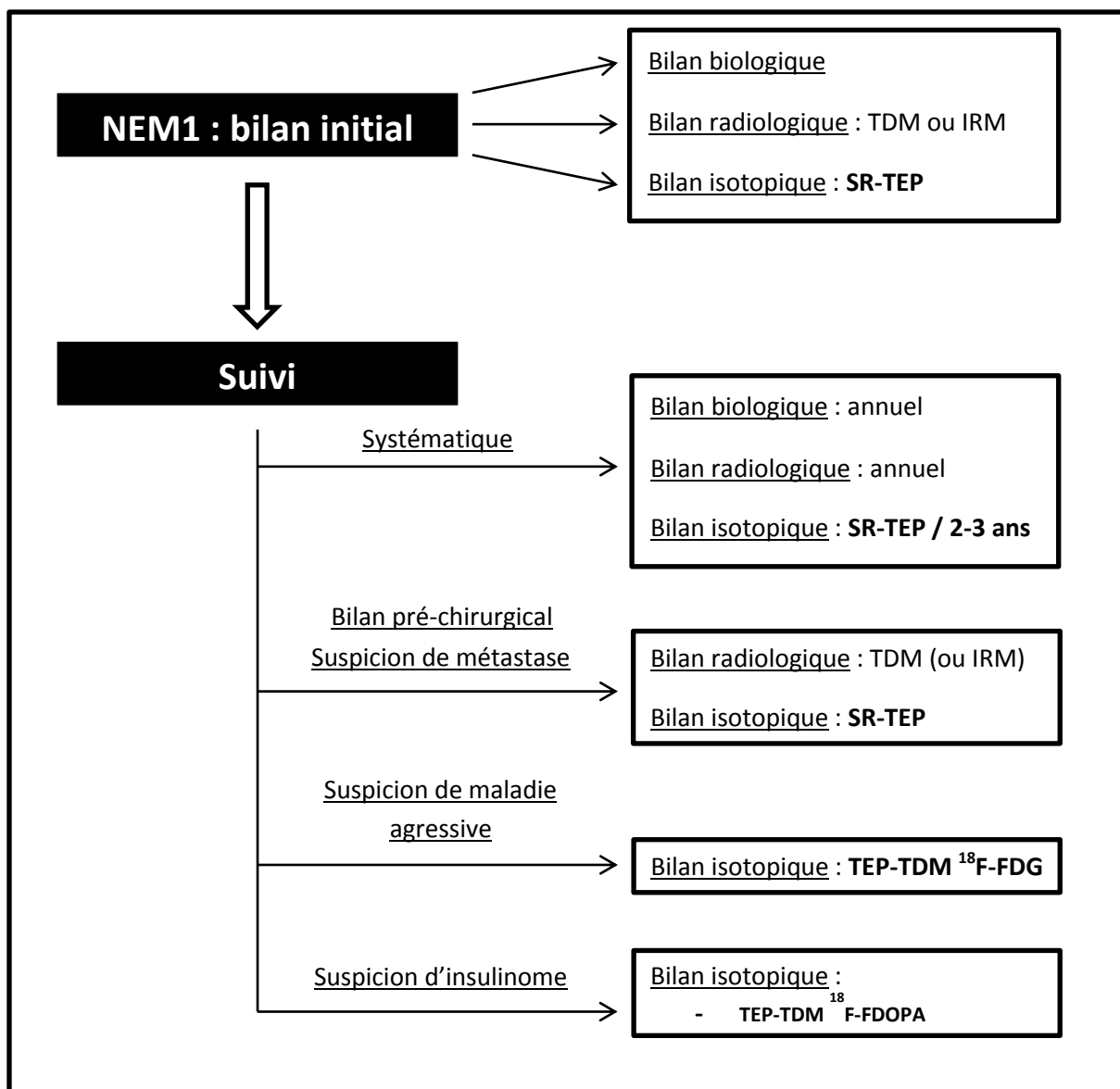


Figure 24 : proposition d'intégration de la SR-TEP et de la médecine nucléaire dans le bilan et le suivi des TNE associées aux NEM1.

Lors du bilan initial, la SR-TEP permet de réaliser une cartographie lésionnelle précise des lésions neuroendocrines. Elle permettrait également la localisation de TNE non vues en TDM, afin d'apprécier leur suivi morphologique ultérieur. La SR-TEP a également plusieurs rôles potentiels à jouer dans le suivi des patients atteints de NEM1 : 1) lors du suivi systématique (tous les 2 à 3 ans, compte-tenu de la progression généralement lente des tumeurs, et dans une optique de limitation d'exposition aux rayonnements ionisants), afin de détecter d'éventuelles nouvelles localisations primitives tumorales duodéno-pancréatiques, ou de localiser précocement des localisations métastatiques ; 2) en cas de bilan pré-chirurgical, ou en cas de suspicion clinico-radiologique de métastase. En cas de suspicion d'insulinome, une TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA pourrait être proposée. En cas de suspicion de la maladie agressive (non fixante en SR-TEP, rapidement progressive, ou Ki-67% > 10%), une TEP-TDM au ^{18}F -FDG pourra être proposée.

Perspectives :

Nos résultats montrent que l'intérêt de l'examen TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC dans la NEM1 est réel. Cependant, d'autres études, portant sur une population plus sélective que des sujets « tous venant » atteints de NEM1, permettraient de mieux mesurer l'impact clinique de cet examen, comme il a été réalisé dans certaines études sur les TNE sporadiques (128,188). Par exemple, le dépistage des apparentés, les patients bénéficiant d'un screening initial, la recherche de primitif, ou les suspicions de récurrence ou de persistance « occultes » pourraient être des groupes plus spécifiques de sujets à étudier.

Au-delà des 3 principaux radiopharmaceutiques marqués au ^{68}Ga , quelques centres ont étudié l'intérêt de l'imagerie TEP aux analogues de la somatostatine radiomarqués avec d'autres traceurs émetteurs β^+ (**tableau 21**).

Tableau 21 : caractéristiques des différents isotopes utilisables en SR-TEP

	^{68}Ga	^{64}Cu	^{18}F
Production	Générateur	Cyclotron	Cyclotron
Demi-vie radioactive	68 min	12,7h	110 min
Pourcentage d'émission β^+	89%	19%	97%
Energie maximale β^+	1,9 MeV	0,58 MeV	0,63 MeV
Parcours maximal β^+	9 mm	< 3 mm	< 3 mm
Radiomarquage	Local	Central (ou local)	Central (local)

Par exemple, le ^{64}Cu , produit de cyclotron, se désintègre par émission β^+ d'énergie maximale à 0,58 MeV et de parcours maximal < 3 mm (vs 1,9 MeV et 9 mm pour les β^+ du ^{68}Ga) (189). Cette caractéristique confère au ^{64}Cu la possibilité d'une imagerie TEP plus résolutive que le ^{68}Ga , malgré un pourcentage de désintégration β^+ plus faible (19% pour le ^{64}Cu vs 89% pour le ^{68}Ga). De plus, la demi-vie plus longue (12,7 h) du ^{64}Cu par rapport au ^{68}Ga (68 min) permet une logistique d'utilisation plus simple. Une étude danoise de 2015 a comparé la TEP-TDM au ^{64}Cu -DOTA-TATE avec la TEMP-TDM à l' ^{111}In -pentétréotide chez 112 patients atteints de TNE, avec des sensibilités respectives de 97% et 87% (190). Une étude danoise comparant la TEP-TDM au ^{64}Cu -DOTA-TATE et au ^{68}Ga -DOTA-TOC chez des patients atteints de TNE est actuellement en cours. Quelques résultats préliminaires ont été dévoilés

en 2014, montrant l'amélioration de la finesse et des détails des images réalisées avec le ^{64}Cu -DOTA-TATE (189). Le ^{18}F , d'un point de vue physique, possède les caractéristiques idéales pour l'imagerie TEP (demi-vie de 110 min, désintégration β^+ à 97%, $E_{\beta^+_{\text{max}}} = 0,63$ MeV, parcours maximal du $\beta^+ < 3$ mm. L'équipe allemande de Meisetschläger *et al.* a étudié en 2006 un traceur analogue de la somatostatine marqué au ^{18}F , le gluc-lys(^{18}F)-TOCA, avec l' ^{111}In -pentétréotide chez 25 patients atteints de TNE. La TEP détectait plus de lésions que la scintigraphie, mais la production de ce traceur était compliquée, avec un rendement de radiomarquage faible (191).

En conclusion :

Les modalités d'imagerie radiologique et moléculaire jouent un rôle primordial dans la détection et le suivi des TNE survenant chez les patients atteints de NEM1. Les atteintes neuroendocrines les plus fréquemment rencontrées se situent au niveau du cadre duodéno-pancréatique, et correspondent souvent à des lésions de petite taille. Les TNE pancréatiques non fonctionnelles, bien qu'étant les plus fréquentes, sont associées à un pronostic plus défavorable que les TNE pancréatiques fonctionnelles. Le dépistage de ces tumeurs, selon les recommandations de 2012, passe par la réalisation d'un bilan morphologique (et biologique) annuel, fondé sur le scanner injecté, l'IRM ou l'échoendoscopie. La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, avec une sensibilité de détection médiocre des lésions de petite taille, reste un examen peu adapté dans une optique de dépistage lésionnel chez le patient atteint de NEM1, et garde une place anecdotique dans les recommandations de 2012. Depuis le milieu des années 2000, l'imagerie TEP-TDM des récepteurs de la somatostatine par les peptides marqués au ^{68}Ga a montré son excellente sensibilité dans la détection des TNE. À l'heure actuelle, seules 3 études ont évalué ses performances chez des patients atteints de NEM1.

Notre travail a montré la meilleure sensibilité de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-TOC dans la détection des TNE duodéno-pancréatiques liées à la NEM1 par rapport à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine à l' ^{111}In -pentétréotide et à la TDM injectée, mais également sa capacité à détecter des lésions de petite taille. Les informations morphologiques apportées par l'imagerie radiologique restent indispensables, notamment dans la caractérisation et le bilan de résécabilité des lésions. Le ^{68}Ga -DOTA-TOC pourrait être un radiopharmaceutique de choix pour l'imagerie TEP dans le bilan initial, le suivi, et le bilan pré-chirurgical des atteintes neuroendocrines liées à la NEM1, en complément de l'imagerie morphologique.

Annexes

Annexe 1 : sensibilités des modalités d'imagerie radiologique et moléculaire dans la détection des TNE

Référence	Nombre de patients	Type de tumeur	Modalité	Sensibilité de la modalité	Sensibilités comparées
Stark <i>et al.</i> (1984) (53) Rossi <i>et al.</i> (1985) (54) Van Hoe <i>et al.</i> (1995) (55) Procacci <i>et al.</i> (2001) (56) Fidler <i>et al.</i> (2003) (57)	162	TNE pancréatiques	TDM	73% (63-82)	-
Thoeni <i>et al.</i> (2000) (58) Semelka <i>et al.</i> (2000) (59)	52	TNE pancréatiques	IRM	93% (85-100)	-
Anderson <i>et al.</i> (2000) (52)	75	TNE pancréatiques	Échoendoscopie	93%	-
Chiti <i>et al.</i> (1998) (62)	131	TNE GEP	SRS	62%	TDM : 43% ; US : 36%
Abgral <i>et al.</i> (2010) (98)	18	TNE Ki67 ≥ 10%	¹⁸ F-FDG	77%	TDM : 77% ; SRS : 43%
Squires <i>et al.</i> (2015) (99)	94	TNE G1	¹⁸ F-FDG	52%	SRS : 79%
	42	TNE G2		86%	SRS : 83%
	17	TNE G3		100%	SRS : 57%
Montravers <i>et al.</i> (2006) (192)	30	TNE digestive carcinoïde TNE digestive non carcinoïde	¹⁸ F-FDOPA	93% 25%	SRS : 81% SRS : 79%
Montravers <i>et al.</i> (2009) (193)	78	TNE digestive carcinoïde TNE digestive non carcinoïde	¹⁸ F-FDOPA	97% 28%	-
Versari <i>et al.</i> (2010) (130)	19	TNE duodéno-pancréatiques	⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	99,9%	TDM : 72% Échoendoscopie : 96%
Froeling <i>et al.</i> (2014) (124)	48	TNE pancréatiques	⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	83,7%	TDM : 71,4%

Annexe 2 : sensibilités des modalités d'imagerie radiologique et moléculaire dans la détection des métastases de TNE

Référence	Nombre de patients	Type de tumeur	Modalité	Sensibilité de la modalité	Sensibilités comparées
Chiti <i>et al.</i> (1998) (62) Kumbasar <i>et al.</i> (2004) (63) Cwikla <i>et al.</i> (2004) (65) Hubalewska <i>et al.</i> (2006) (64)	135	Métastases hépatiques (primitif : TNE GEP)	TDM	82% (78-100)	SRS : 90% ; US : 88% - - -
Carlson <i>et al.</i> (1993) (66) Shi <i>et al.</i> (1998) (67) Cwikla <i>et al.</i> (2004) (65)	74	Métastases hépatiques (primitif : TNE GEP)	IRM	82% (80-85)	-
Dromain <i>et al.</i> (2000) (68)	64	Métastases hépatiques (primitif : TNE GEP et thoraciques)	IRM	95%	SRS : 49% TDM : 79%
Abgral <i>et al.</i> (2010) (98)	12	TNE Ki67 ≥ 10%	¹⁸ F-FDG	71%	TDM : 87% SRS : 37%
Putzer <i>et al.</i> (2009) (129)	38	Métastases osseuses (primitif : TNE GEP, thoracique ou de primitif inconnu)	⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	92%	TDM : 58%
Van Binnebeek <i>et al.</i> (2015) (171)	53 patients	Métastases tout venant (primitif : TNE tout venant)	⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	99,9%	SRS : 60%

Annexe 3 : performances des différentes modalités d'imagerie radiologique et moléculaire dans les atteintes endocriniennes associées à la NEM1

Référence	Nombre de patients	Type d'atteinte	Modalité	Sensibilité de la modalité	Sensibilités comparées
Nilubol <i>et al.</i> (2012) (150)	60	Parathyroïdes	US	40%	Scintigraphie au ^{99m} Tc-MIBI : 30% TDM : 20% IRM : 17%
Lewis <i>et al.</i> (2012) (71)	52	TNE pancréatiques	TDM	81%	SRS : 84% Échoendoscopie : 100%
Barbe <i>et al.</i> (2012) (70)	90	TNE pancréatiques	Échoendoscopie	83% (analyse par patient)	IRM : 74% (analyse par patient)
Van Asselt <i>et al.</i> (2015) (72)	41	TNE pancréatiques	Échoendoscopie	94%	SRS : 12% TDM/IRM : 22%
Froeling <i>et al.</i> (2012) (174)	21	Toute TNE	⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	89%	TDM : 57%
Sharma <i>et al.</i> (2015) (139)	9 NEM1 24 NEM2	Toute TNE (NEM1 et NEM2)	⁶⁸ Ga-DOTA-NOC	93%	-

Annexe 4 : caractéristiques détaillées des patients à l'inclusion

Patient	Sexe	Âge	Symptômes	Biologie	Traitement en cours	Chirurgie antérieure	Confirmation lésionnelle
1	F	45	Non	-	-	Parathyroïdes Pancréas	TDM, échoendoscopie
2	F	54	non	Elévation CgA	-	Parathyroïdes Hypophyse	TDM
3	F	26	Non	-	-	Parathyroïdes Pancréas	Histologie, IRM
4	H	65	Non	Elévation CgA HPT1	IPP Calcimimétique	Parathyroïdes	Histologie, TDM
5	F	54	Non	Elévation CgA HPT1	-	Parathyroïdes	TDM
6	H	31	Non	-	Agoniste dopaminergique	Parathyroïdes	TDM, IRM
7	H	44	Non	Elévation CgA HPT1	IPP	Parathyroïdes Poumon	TDM
8	F	50	Non	-	IPP Calcimimétique Agoniste dopaminergique Analogue froid de la somatostatine	Parathyroïdes Hypophyse	Histologie, IRM, EE
9	F	40	Non	-	-	Parathyroïdes	TDM
10	F	36	Oui	Elévation CgA Hypergastrinémie	IPP	Parathyroïdes	TDM, IRM

11	H	64	Non	Elévation CgA	-	Parathyroïdes	TDM
12	F	39	Non	Elévation CgA Hypergastrinémie	IPP Analogue froid de la somatostatine	Parathyroïdes Pancréas Surrénales	TDM
13	H	70	Non	Elévation CgA Hypergastrinémie	IPP Agoniste dopaminergique	Parathyroïdes Pancréas	TDM, IRM
14	H	45	Oui	Elévation CgA Hypergastrinémie	IPP Agoniste dopaminergique	Parathyroïdes Hypophyse	Histologie, TDM, IRM
15	F	52	Non	-	-	Parathyroïdes	TDM, IRM
16	F	35	Non	-	Agoniste dopaminergique	Parathyroïdes	TDM, IRM
17	F	63	Non	-	-	Parathyroïdes Hypophyse	TDM
18	F	58	Non	-	-	Parathyroïdes Pancréas	IRM
19	H	30	Non	-	-	Parathyroïdes Poumon	Histologie, TDM

Annexe 5 : caractéristiques détaillées des lésions

Patient	Organe	Grading insu			Paramètres TEP		Taille (mm)	Kystique	Statut	Gold standard
		TEP	Scintigraphie	TDM	SUVmax	SUVmean				
1	Pancréas	3	0	0	27	19	17	Non	VP	TDM, EE
1	Pancréas	3	0	2	48	26	6	Non	VP	TDM
1	Pancréas	0	0	1	0	0	2	Non	VP	TDM
2	Ganglion	3	0	2	28	19	8	Non	VP	TDM
2	Pancréas	3	0	2	38	27	12	Non	VP	TDM, IRM
2	Pancréas	3	3	2	65	52	18	Oui	VP	TDM, IRM
2	Pancréas	0	0	2	0	0	6	Non	VP	TDM, IRM
3	Pancréas	3	0	0	10	7	4	Non	VP	IRM
3	Pancréas	3	0	0	12	7	4	Non	VP	IRM
3	Pancréas	3	0	0	51	35	9	Non	VP	IRM
3	Pancréas	0	0	0	0	0	5	Non	VP	IRM
3	Pancréas	0	0	0	0	0	8	Non	VP	IRM
3	Pancréas	0	0	0	0	0	16	Non	VP	IRM
3	Ganglion	0	0	0	0	0	12	Non	VP	IRM
3	Ganglion	0	0	0	0	0	13	Non	VP	IRM
4	Thymus	3	3	2	35	25	55	Non	VP	Histologie : carcinome neuroendocrine thymique
4	Pancréas	3	2	2	61	47	16	Oui	VP	TDM, IRM
4	Pancréas	3	0	2	43	35	21	Non	VP	TDM, IRM
4	Pancréas	0	0	2	0	0	9	Non	VP	TDM, IRM

5	Pancréas	3	0	2	24	19	7	Non	VP	TDM
5	Pancréas	0	0	2	0	0	6	Oui	VP	TDM
5	Pancréas	3	0	2	35	22	8	Non	VP	TDM
5	Pancréas	3	0	2	15	12	7	Non	VP	TDM
5	Parathyroïde	0	0	2	0	0	6	Non	VP	TDM
5	Parathyroïde	0	0	2	0	0	5	Non	VP	TDM
6	Pancréas	3	2	2	14	10	14	Oui	VP	TDM, IRM
6	Pancréas	3	0	0	41	32	17	Non	VP	IRM
7	Pancréas	3	0	2	32	21	11	Non	VP	TDM, IRM
7	Pancréas	3	2	2	34	23	12	Non	VP	TDM, IRM, EE
7	Pancréas	3	0	1	17	12	3	Non	VP	TDM, IRM
8	Crâne	3	0	NA	10	6	7	Non	VP	IRM
8	Foie	0	0	2	0	0	19	Non	VP	Histologie : TNE G2
8	Foie	0	0	2	0	0	12	Non	VP	Histologie : TNE G2
8	Ganglion	0	0	2	0	0	25	Non	VP	Histologie : TNE G2
8	Pancréas	3	0	0	17	9	24	Non	VP	EE
8	Pancréas	3	0	2	26	17	45	Non	VP	TDM, IRM, EE
9	Pancréas	3	3	2	37	30	22	Oui	VP	TDM, IRM, EE
9	Pancréas	3	3	2	97	83	14	Non	VP	TDM, IRM, EE
9	Pancréas	3	0	2	59	45	10	Non	VP	TDM, IRM, EE
10	Duodénum	3	3	2	38	23	9	Non	VP	Gastrinome
10	Ganglion	3	0	2	95	74	14	Non	VP	TDM, IRM
10	Pancréas	3	0	0	16	11	3	Non	VP	TDM
10	Pancréas	3	0	0	19	11	3	Non	VP	TDM, IRM

11	Duodénum	3	0	0	16	8	8	Non	VP	TDM, EE
11	Duodénum	2	0	0	8	5	5	Non	VP	TDM, EE
11	Pancréas	3	3	2	89	71	23	Non	VP	TDM, IRM, EE
12	Ganglion	3	2	2	50	31	8	Non	VP	EE
12	Pancréas	2	0	0	13	9	6	Non	VP	EE
12	Pancréas	3	4	2	95	79	22	Oui	VP	EE
13	Crâne	3	0	NA	4	3	5	Non	VP	IRM
13	Duodénum	3	4	2	110	84	13	Non	VP	Gastrinome
13	Duodénum	3	4	0	79	50	6	Non	VP	Gastrinome
13	Duodénum	3	0	0	17	12	3	Non	VP	Gastrinome
13	Ganglion	3	0	0	22	12	2	Non	VP	TDM
13	Pancréas	2	0	1	23	14	6	Non	VP	TDM
14	Crâne	3	0	NA	6	4	10	Non	VP	IRM
14	Ganglion	3	0	0	34	22	7	Non	VP	TDM
14	Pancréas	3	0	2	27	18	10	Oui	VP	TDM, IRM
14	Pancréas	3	0	0	26	17	5	Non	VP	IRM
14	Pancréas	3	0	0	28	18	7	Non	VP	IRM
14	Pancréas	3	0	0	47	31	11	Non	VP	IRM
14	Pancréas	3	0	0	32	19	6	Non	VP	IRM
14	Pancréas	3	0	0	24	14	6	Non	VP	IRM
14	Pancréas	0	0	2	0	0	19	Oui	FP	TIPMP
14	Pancréas	0	0	2	0	0	9	Oui	FP	TIPMP
14	Pancréas	1	3	0	0	0	0	Non	FP	Uncus physiologique

14	Poumon	3	2	0	15	11	11	Non	VP	Histologie : TNE bien différenciée (carcinoïde typique)
15	Pancréas	0	0	2	0	0	12	Oui	VP	TDM, IRM
15	Pancréas	3	0	0	22	13	6	Non	VP	TDM, IRM
15	Pancréas	0	0	2	0	0	5	Non	VP	TDM
15	Pancréas	3	0	0	13	9	6	Non	VP	TDM, IRM
15	Pancréas	1	2	0	0	0	0	Non	FP	Uncus physiologique
16	Pancréas	3	0	0	39	24	7	Non	VP	IRM
16	Pancréas	3	0	2	40	27	5	Non	VP	TDM, IRM
16	Pancréas	3	1	0	64	45	5	Non	VP	IRM
16	Pancréas	3	0	2	49	35	22	Oui	VP	TDM, IRM
16	Pancréas	3	0	0	0	0	4	Oui	VP	TDM, IRM
17	Pancréas	3	3	2	90	73	14	Non	VP	TDM
17	Pancréas	3	0	2	23	16	10	Non	VP	TDM
17	Pancréas	3	0	2	29	19	9	Non	VP	TDM
17	Pancréas	3	0	2	28	18	10	Non	VP	TDM
18	Pancréas	0	0	2	0	0	3	Non	VP	TDM, IRM
18	Pancréas	0	0	2	0	0	3	Non	VP	TDM, IRM
18	Pancréas	0	0	2	0	0	3	Non	VP	TDM, IRM
19	Pancréas	3	0	0	26	17	7	Non	VP	TDM, IRM
19	Pancréas	3	3	2	55	49	25	Non	VP	Histologie : TNE grade 1

Bibliographie

1. 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*. 2008 Jun 20;26(18):3063–72.
2. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Apr 5;386(1–2):2–15.
3. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2990–3011.
4. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat*. 2008 Jan;29(1):22–32.
5. Chanson P, Murat A, Cadiot G, Calender A, Genem. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1. *Médecine Thérapeutique Endocrinol*. 2000 Jan 13;1(3):244–58.
6. Guo SS, Sawicki MP. Molecular and genetic mechanisms of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type-1. *Mol Endocrinol Baltim Md*. 2001 Oct;15(10):1653–64.
7. Guru SC, Goldsmith PK, Burns AL, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS, et al. Menin, the product of the MEN1 gene, is a nuclear protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Feb 17;95(4):1630–4.
8. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, Collins RM, Park SY, et al. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell*. 1999 Jan 8;96(1):143–52.
9. Heppner C, Bilimoria KY, Agarwal SK, Kester M, Whitty LJ, Guru SC, et al. The tumor suppressor protein menin interacts with NF-kappaB proteins and inhibits NF-kappaB-mediated transactivation. *Oncogene*. 2001 Aug 16;20(36):4917–25.
10. Kaji H, Canaff L, Lebrun JJ, Goltzman D, Hendy GN. Inactivation of menin, a Smad3-interacting protein, blocks transforming growth factor type beta signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Mar 27;98(7):3837–42.
11. La P, Yang Y, Karnik SK, Silva AC, Schnepf RW, Kim SK, et al. Menin-mediated caspase 8 expression in suppressing multiple endocrine neoplasia type 1. *J Biol Chem*. 2007 Oct 26;282(43):31332–40.
12. Hughes CM, Rozenblatt-Rosen O, Milne TA, Copeland TD, Levine SS, Lee JC, et al. Menin associates with a trithorax family histone methyltransferase complex and with the *hoxc8* locus. *Mol Cell*. 2004 Feb 27;13(4):587–97.
13. Schwartz P, Guillot-Tantay C. Santé publique médecine légale, médecine du travail. Paris: Éd. Vernazobres-Grego; 2012.

14. Harding B, Lemos MC, Reed AAC, Walls GV, Jeyabalan J, Bowl MR, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 knockout mice develop parathyroid, pancreatic, pituitary and adrenal tumours with hypercalcaemia, hypophosphataemia and hypercorticozonaemia. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Dec;16(4):1313–27.
15. Agarwal SK. Exploring the tumors of multiple endocrine neoplasia type 1 in mouse models for basic and preclinical studies. *Int J Endocr Oncol*. 2014;1(2):153–61.
16. Wimmel A, Wiedenmann B, Rosewicz S. Autocrine growth inhibition by transforming growth factor beta-1 (TGFbeta-1) in human neuroendocrine tumour cells. *Gut*. 2003 Sep;52(9):1308–16.
17. Sowa H, Kaji H, Kitazawa R, Kitazawa S, Tsukamoto T, Yano S, et al. Menin inactivation leads to loss of transforming growth factor beta inhibition of parathyroid cell proliferation and parathyroid hormone secretion. *Cancer Res*. 2004 Mar 15;64(6):2222–8.
18. Lebrun J-J. Activin, TGF-beta and menin in pituitary tumorigenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2009;668:69–78.
19. Anlauf M, Perren A, Meyer CL, Schmid S, Saremaslani P, Kruse ML, et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology*. 2005 May;128(5):1187–98.
20. Biondi CA, Gartside MG, Waring P, Loffler KA, Stark MS, Magnuson MA, et al. Conditional inactivation of the MEN1 gene leads to pancreatic and pituitary tumorigenesis but does not affect normal development of these tissues. *Mol Cell Biol*. 2004 Apr;24(8):3125–31.
21. Pieterman CRC, Conemans EB, Dreijerink KMA, de Laat JM, Timmers HTM, Vriens MR, et al. Thoracic and duodenopancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: natural history and function of menin in tumorigenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Jun;21(3):R121–42.
22. Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M, et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Oct;67(4):613–22.
23. Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruzniewski P, et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg*. 2010 Feb;34(2):249–55.
24. Andrew A, Kramer B, Rawdon BB. The origin of gut and pancreatic neuroendocrine (APUD) cells—the last word? *J Pathol*. 1998 Oct 1;186(2):117–8.
25. Le Douarin N, Teillet M, Couly G. Chimères embryonnaires et développement du système nerveux. *médecine/sciences*. 1990;6(3):228.
26. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963 Feb 2;1(7275):238–9.
27. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003 février;97(4):934–59.

28. Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut*. 2004 Apr;53(4):549–53.
29. Baudin É. *Tumeurs endocrines thoraciques et digestives*. Paris: Springer-Verlag; 2008.
30. DeLellis RA, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, International Academy of Pathology, International Association for the Study of Lung Cancer, editors. *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. Lyon: IARC Press; 2004. 320 p.
31. Bosman FT, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, editors. *WHO classification of tumours of the digestive system*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010. 417 p.
32. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, Herder WW de, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006 Sep 12;449(4):395–401.
33. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2007 Aug 3;451(4):757–62.
34. Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penfornis A, Cardot-Bauters C, Baudin E, et al. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Gastroenterol*. 2006 Feb;101(2):266–73.
35. Triponez F, Dosseh D, Goudet P, Cougard P, Bauters C, Murat A, et al. Epidemiology Data on 108 MEN 1 Patients From the GTE With Isolated Nonfunctioning Tumors of the Pancreas. *Ann Surg*. 2006 Feb;243(2):265–72.
36. 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.
37. 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.
38. Travis WD, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, International Association for the Study of Lung Cancer, International Academy of Pathology. *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus, and heart*. Lyon: IARC Press; 2004.
39. McCaughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985 Jan;89(1):8–17.
40. Garcia-Carbonero R, Jimenez-Fonseca P, Teulé A, Barriuso J, Sevilla I. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) 2014. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(12):1025–34.

41. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):194–202.
42. Phan AT, Oberg K, Choi J, Harrison LH, Hassan MM, Strosberg JR, et al. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas*. 2010 Aug;39(6):784–98.
43. Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):457–65.
44. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb 1;166(2):269–79.
45. Asgharian B, Chen Y-J, Patronas NJ, Peghini PL, Reynolds JC, Vortmeyer A, et al. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2004 Feb 1;10(3):869–80.
46. Sadowski SM, Triponez F. Management of pancreatic neuroendocrine tumors in patients with MEN 1. *Gland Surg*. 2015 Feb;4(1):63–8.
47. Sundin A, Vullierme M-P, Kaltsas G, Plöckinger U, Mallorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):167–83.
48. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Role of Imaging in Diagnosis and Management. *Radiology*. 2013 Jan 1;266(1):38–61.
49. Scarsbrook AF, Thakker RV, Wass JAH, Gleeson FV, Phillips RR. Multiple Endocrine Neoplasia: Spectrum of Radiologic Appearances and Discussion of a Multitechnique Imaging Approach. *RadioGraphics*. 2006 Mar 1;26(2):433–51.
50. Bodei L, Sundin A, Kidd M, Prasad V, Modlin IM. The status of neuroendocrine tumor imaging: from darkness to light? *Neuroendocrinology*. 2015;101(1):1–17.
51. Wang Y, Chen ZE, Yaghmai V, Nikolaidis P, McCarthy RJ, Merrick L, et al. Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2011 May;33(5):1071–9.
52. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. 2000 Sep;95(9):2271–7.
53. Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, Deveney CW. CT of pancreatic islet cell tumors. *Radiology*. 1984 Feb;150(2):491–4.
54. Rossi P, Baert A, Passariello R, Simonetti G, Pavone P, Tempesta P. CT of functioning tumors of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol*. 1985 Jan;144(1):57–60.

55. Van Hoe L, Gryspeerdt S, Marchal G, Baert AL, Mertens L. Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumors of the pancreas: value of arterial and parenchymal phase images. *AJR Am J Roentgenol.* 1995 Dec;165(6):1437–9.
56. Procacci C, Carbognin G, Accordini S, Biasiutti C, Bicego E, Romano L, et al. Nonfunctioning endocrine tumors of the pancreas: possibilities of spiral CT characterization. *Eur Radiol.* 2001;11(7):1175–83.
57. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC, Andrews JC, Thompson GB, Grant CS, et al. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Sep;181(3):775–80.
58. 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.* 2000 Feb;214(2):483–90.
59. Semelka RC, Custodio CM, Cem Balci N, Woosley JT. Neuroendocrine tumors of the pancreas: spectrum of appearances on MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2000 Feb;11(2):141–8.
60. Proye C, Malvaux P, Pattou F, Filoche B, Godchaux JM, Maunoury V, et al. Noninvasive imaging of insulinomas and gastrinomas with endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Surgery.* 1998 Dec;124(6):1134–43; discussion 1143–4.
61. De Angelis C, Carucci P, Repici A, Rizzetto M. Endosonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumors. *Eur J Ultrasound Off J Eur Fed Soc Ultrasound Med Biol.* 1999 Nov;10(2-3):139–50.
62. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med.* 1998 Oct;25(10):1396–403.
63. Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK, Wahl RL. Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. *Abdom Imaging.* 2004 Dec;29(6):696–702.
64. Hubalewska-Dydejczyk A, Fröss-Baron K, Mikołajczak R, Maecke HR, Huszno B, Pach D, et al. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging of carcinoid tumours: results of 3 years' experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006 Oct;33(10):1123–33.
65. Cwikła JB, Buscombe JR, Caplin ME, Watkinson AF, Walecki J, Gorczyca-Wiśniewska E, et al. Diagnostic imaging of carcinoid metastases to the abdomen and pelvis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2004 Jun;10 Suppl 3:9–16.
66. Carlson B, Johnson CD, Stephens DH, Ward EM, Kvols LK. MRI of pancreatic islet cell carcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 1993 Oct;17(5):735–40.
67. Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, Ferguson WR, Laird JD, Crothers JG, et al. Localization of neuroendocrine tumours with [¹¹¹In] DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 1998 Apr;91(4):295–301.
68. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor

- scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):70–8.
69. D' Assignies G, Fina P, Bruno O, Vullierme M-P, Tubach F, Paradis V, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2013 Aug;268(2):390–9.
 70. Barbe C, Murat A, Dupas B, Ruszniewski P, Tabarin A, Vullierme M-P, et al. Magnetic resonance imaging versus endoscopic ultrasonography for the detection of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2012 Mar;44(3):228–34.
 71. Lewis MA, Thompson GB, Young WF. Preoperative assessment of the pancreas in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg*. 2012 Jun;36(6):1375–81.
 72. Van Asselt SJ, Brouwers AH, van Dullemen HM, van der Jagt EJ, Bongaerts AHH, Kema IP, et al. EUS is superior for detection of pancreatic lesions compared with standard imaging in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Gastrointest Endosc*. 2015 Jan 1;81(1):159–67.e2.
 73. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med*. 2001 Jul;28(7):836–46.
 74. Taniyama Y, Suzuki T, Mikami Y, Moriya T, Satomi S, Sasano H. Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: an immunohistochemical study. *Endocr J*. 2005 Oct;52(5):605–11.
 75. Møller LN, Stidsen CE, Hartmann B, Holst JJ. Somatostatin receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2003 Sep 22;1616(1):1–84.
 76. Zamora V, Cabanne A, Salanova R, Bestani C, Domenichini E, Marmissolle F, et al. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours. *Dig Liver Dis*. 2010 Mar;42(3):220–5.
 77. Bertherat J, Tenenbaum F, Perlemoine K, Videau C, Alberini JL, Richard B, et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov;88(11):5353–60.
 78. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, Allia E, Landolfi S, Helboe L, et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2002 May;440(5):461–75.
 79. Righi L, Volante M, Tavaglione V, Billè A, Daniele L, Angusti T, et al. Somatostatin receptor tissue distribution in lung neuroendocrine tumours: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 218 “clinically aggressive” cases. *Ann Oncol*. 2010 Mar 1;21(3):548–55.
 80. Taboada GF, Luque RM, Bastos W, Guimarães RFC, Marcondes JB, Chimelli LMC, et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtype (SSTR1–5) gene expression levels in somatotropinomas and non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2007 Jan 1;156(1):65–74.

81. Mariniello B, Finco I, Sartorato P, Patalano A, Iacobone M, Guzzardo V, et al. Somatostatin receptor expression in adrenocortical tumors and effect of a new somatostatin analog SOM230 on hormone secretion in vitro and in ex vivo adrenal cells. *J Endocrinol Invest*. 2011 Jun;34(6):e131–8.
82. Pazaitou-Panayiotou K, Tiensuu Janson E, Koletsa T, Kotoula V, Stridsberg M, Karkavelas G, et al. Somatostatin receptor expression in non-medullary thyroid carcinomas. *Horm Athens Greece*. 2012 Sep;11(3):290–6.
83. Volante M, Rosas R, Allia E, Granata R, Baragli A, Muccioli G, et al. Somatostatin, cortistatin and their receptors in tumours. *Mol Cell Endocrinol*. 2008 mai;286(1–2):219–29.
84. Zielke A, Hasse C, Bruns C, Sitter H, Rothmund M. Octreotide: Effective treatment for hyperparathyroidism? A prospective, randomized, controlled clinical trial. *Surgery*. 1997 Jun;121(6):606–10.
85. Kumar U, Grigorakis SI, Watt HL, Sasi R, Snell L, Watson P, et al. Somatostatin receptors in primary human breast cancer: quantitative analysis of mRNA for subtypes 1–5 and correlation with receptor protein expression and tumor pathology. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Jul 1;92(2):175–86.
86. Verhoef C, van Dekken H, Hofland LJ, Zondervan PE, de Wilt JHW, van Marion R, et al. Somatostatin receptor in human hepatocellular carcinomas: biological, patient and tumor characteristics. *Dig Surg*. 2008;25(1):21–6.
87. Dizeyi N, Konrad L, Bjartell A, Wu H, Gadaleanu V, Hansson J, et al. Localization and mRNA expression of somatostatin receptor subtypes in human prostatic tissue and prostate cancer cell lines. *Urol Oncol*. 2002 Jun;7(3):91–8.
88. Laws SA, Gough AC, Evans AA, Bains MA, Primrose JN. Somatostatin receptor subtype mRNA expression in human colorectal cancer and normal colonic mucosae. *Br J Cancer*. 1997;75(3):360–6.
89. Tsutsumi A, Takano H, Ichikawa K, Kobayashi S, Koike T. Expression of somatostatin receptor subtype 2 mRNA in human lymphoid cells. *Cell Immunol*. 1997 Oct 10;181(1):44–9.
90. Lichtenauer-Kaligis EGR, Dalm VASH, Oomen SPMA, Mooij DM, van Hagen PM, Lamberts SWJ, et al. Differential expression of somatostatin receptor subtypes in human peripheral blood mononuclear cell subsets. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2004 Apr;150(4):565–77.
91. Reubi JC, Waser B, Markusse HM, Krenning EP, VanHagen M, Laissue JA. Vascular somatostatin receptors in synovium from patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol*. 1994 Dec 27;271(2-3):371–8.
92. Ten Bokum AM, Hofland LJ, de Jong G, Bouma J, Melief MJ, Kwekkeboom DJ, et al. Immunohistochemical localization of somatostatin receptor sst2A in sarcoid granulomas. *Eur J Clin Invest*. 1999 Jul;29(7):630–6.
93. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, et al. 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jul;37(7):1441–8.

94. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):184–9.
95. 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*. 1993 Aug;20(8):716–31.
96. Breeman WA, de Jong M, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Bakker WH, Kooij PP, et al. Somatostatin receptor-mediated imaging and therapy: basic science, current knowledge, limitations and future perspectives. *Eur J Nucl Med*. 2001 Sep;28(9):1421–9.
97. Mettler FA, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective Doses in Radiology and Diagnostic Nuclear Medicine: A Catalog. *Radiology*. 2008 Jul 1;248(1):254–63.
98. 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*. 2011 Mar;96(3):665–71.
99. Squires MHS, Adsay NV, Schuster DM, Russell MC, Cardona K, Delman KA, et al. Octreoscan Versus FDG-PET for Neuroendocrine Tumor Staging: A Biological Approach. *Ann Surg Oncol*. 2015 Mar 19;1–7.
100. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer*. 2008 juin;112(11):2447–55.
101. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):157–76.
102. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2010 Feb 1;16(3):978–85.
103. Downs AJ. *Chemistry of Aluminium, Gallium, Indium, and Thallium*. Springer Science & Business Media; 1993. 550 p.
104. Maecke HR, André JP. 68Ga-PET radiopharmacy: A generator-based alternative to 18F-radiopharmacy. *Ernst Scher Res Found Workshop*. 2007;(62):215–42.
105. Galy G, Fraysse M. *Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques*. [Cachan]: Éd. Tec & doc-Lavoisier; 2012.
106. Morgat C, Mazère J, Fernandez P, Buj S, Vimont D, Schulz J, et al. A phantom-based method to standardize dose-calibrators for new β^+ -emitters. *Nucl Med Commun*. 2015 Feb;36(2):201–6.
107. Rösch F. Past, present and future of 68Ge/68Ga generators. *Appl Radiat Isot Data Instrum Methods Use Agric Ind Med*. 2013 Jun;76:24–30.

108. Velikyan I. Prospective of ⁶⁸Ga-Radiopharmaceutical Development. *Theranostics*. 2013 Dec 10;4(1):47–80.
109. International Atomic Energy Agency. Production of Long Lived Parent Radionuclides for Generators: ⁶⁸Ge, ⁸²Sr, ⁹⁰Sr and ¹⁸⁸W: IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 2. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2010. 111 p.
110. Heppeler A, Froidevaux S, Mäcke HR, Jermann E, Béhé M, Powell P, et al. Radiometal-Labelled Macrocyclic Chelator-Derivatised Somatostatin Analogue with Superb Tumour-Targeting Properties and Potential for Receptor-Mediated Internal Radiotherapy. *Chem – Eur J*. 1999 Jul 2;5(7):1974–81.
111. Ocak M, Antretter M, Knopp R, Kunkel F, Petrik M, Bergisadi N, et al. Full automation of ⁶⁸Ga labelling of DOTA-peptides including cation exchange prepurification. *Appl Radiat Isot*. 2010 Feb;68(2):297–302.
112. Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, Aschoff P, Bihl H, Razbash AA, et al. Processing of Generator-Produced ⁶⁸Ga for Medical Application. *J Nucl Med*. 2007 Oct 1;48(10):1741–8.
113. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, Meyer G, Farstad B, Faivre-Chauvet A, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 May;37(5):1049–62.
114. Gallium-DOTA-(Tyr³)-octreotide(⁶⁸Ga) injection. *Pharmeuropa*. 2011 Apr;23(2):310–3.
115. Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med*. 2000 Mar;27(3):273–82.
116. Wild D, Mäcke HR, Waser B, Reubi JC, Ginj M, Rasch H, et al. ⁶⁸Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Jun;32(6):724.
117. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Oct;37(10):2004–10.
118. Eberlein U, Lassmann M. Dosimetry of [⁶⁸Ga]-labeled compounds. *Appl Radiat Isot Data Instrum Methods Use Agric Ind Med*. 2013 Jun;76:70–4.
119. Kroiss A, Putzer D, Decristoforo C, Uprimny C, Warwitz B, Nilica B, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-TOC uptake in neuroendocrine tumour and healthy tissue: differentiation of physiological uptake and pathological processes in PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40(4):514–23.
120. Kunikowska J, Królicki L, Pawlak D, Zerizer I, Mikołajczak R. Semiquantitative analysis and characterization of physiological biodistribution of (⁶⁸Ga)-DOTA-TATE PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2012 Nov;37(11):1052–7.
121. Prasad V, Baum RP. Biodistribution of the Ga-68 labeled somatostatin analogue DOTA-NOC in patients with neuroendocrine tumors: characterization of uptake in normal organs and tumor lesions. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Radiopharm Chem Biol*. 2010 Feb;54(1):61–7.

122. Baert AL, editor. *Radiology of the pancreas*. 2., rev. ed. Berlin: Springer; 1999. 351 p.
123. Hofman MS, Lau WFE, Hicks RJ. Somatostatin Receptor Imaging with 68Ga DOTATATE PET/CT: Clinical Utility, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls in Interpretation. *RadioGraphics*. 2015 Mar 1;35(2):500–16.
124. Froeling V, Röttgen R, Colletini F, Rothe J, Hamm B, Brenner W, et al. Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Radiopharm Chem Biol*. 2014 Sep;58(3):310–8.
125. Mohandas JT, Ravi Kumar AS, Ranganathan D, Healy H, Huang Y-T, O’Loughlin B, et al. Splenunculus masquerading as a neuroendocrine tumor of the pancreatic allograft in a kidney-pancreas recipient. *Transplantation*. 2013 Oct 27;96(8):e59–62.
126. Hofmann M, Maecke H, Börner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med*. 2001 Dec;28(12):1751–7.
127. 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*. 2007 Oct;34(10):1617–26.
128. 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*. 2007 Apr;48(4):508–18.
129. Putzer D, Gabriel M, Henninger B, Kendler D, Uprimny C, Dobrozemsky G, et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2009 Aug;50(8):1214–21.
130. Versari A, Camellini L, Carlinfante G, Frasoldati A, Nicoli F, Grassi E, et al. Ga-68 DOTATOC PET, endoscopic ultrasonography, and multidetector CT in the diagnosis of duodenopancreatic neuroendocrine tumors: a single-centre retrospective study. *Clin Nucl Med*. 2010 May;35(5):321–8.
131. Kumar R, Sharma P, Garg P, Karunanithi S, Naswa N, Sharma R, et al. Role of (68)Ga-DOTATOC PET-CT in the diagnosis and staging of pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol*. 2011 Nov;21(11):2408–16.
132. Schreiter NF, Nogami M, Steffen I, Pape U-F, Hamm B, Brenner W, et al. Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours. *Eur Radiol*. 2012 Feb;22(2):458–67.
133. Schraml C, Schwenzer NF, Sperling O, Aschoff P, Lichy MP, Müller M, et al. Staging of neuroendocrine tumours: comparison of [68Ga]DOTATOC multiphase PET/CT and whole-body MRI. *Cancer Imaging*. 2013 Mar 5;13(1):63–72.
134. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, Decristoforo C, Putzer D, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET for Assessing Response to Somatostatin-Receptor-Mediated Radionuclide Therapy. *J Nucl Med*. 2009 Sep 1;50(9):1427–34.

135. Öksüz MÖ, Winter L, Pfannenbergl C, Reischl G, Müssig K, Bares R, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with 90Y-DOTATOC: Is treatment response predictable by pre-therapeutic uptake of 68Ga-DOTATOC? *Diagn Interv Imaging*. 2014 Mar;95(3):289–300.
136. Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, Holland-Letz T, Dimitrakopoulou-Strauss A, Afshar-Oromieh A, et al. SUV of [68Ga]DOTATOC-PET/CT Predicts Response Probability of PRRT in Neuroendocrine Tumors. *Mol Imaging Biol*. 2014 Oct 16;1–6.
137. Velikyan I, Sundin A, Sörensen J, Lubberink M, Sandström M, Garske-Román U, et al. Quantitative and Qualitative Inpatient Comparison of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE: Net Uptake Rate for Accurate Quantification. *J Nucl Med*. 2014 Feb 1;55(2):204–10.
138. Froeling V, Elgeti F, Maurer MH, Scheurig-Muenkler C, Beck A, Kroencke TJ, et al. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. *Ann Nucl Med*. 2012 Nov;26(9):738–43.
139. Sharma P, Mukherjee A, Karunanithi S, Naswa N, Kumar R, Ammini AC, et al. Accuracy of 68Ga DOTANOC PET/CT Imaging in Patients With Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes. *Clin Nucl Med*. 2015 Mar 17;
140. Sadowski SM, Millo C, Cottle-Delisle C, Merkel R, Yang LA, Herscovitch P, et al. Results of (68)Gallium-DOTATATE PET/CT Scanning in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Am Coll Surg*. 2015 Aug;221(2):509–17.
141. Schreiter NF, Bartels A-M, Froeling V, Steffen I, Pape U-F, Beck A, et al. Searching for primaries in patients with neuroendocrine tumors (NET) of unknown primary and clinically suspected NET: Evaluation of Ga-68 DOTATOC PET/CT and In-111 DTPA octreotide SPECT/CT. *Radiol Oncol*. 2014 Dec;48(4):339–47.
142. Nakamoto Y, Sano K, Ishimori T, Ueda M, Temma T, Saji H, et al. Additional information gained by positron emission tomography with (68)Ga-DOTATOC for suspected unknown primary or recurrent neuroendocrine tumors. *Ann Nucl Med*. 2015 Apr 18;
143. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jan;37(1):67–77.
144. Kroiss A, Putzer D, Frech A, Decristoforo C, Uprimny C, Gasser RW, et al. A retrospective comparison between 68Ga-DOTA-TOC PET/CT and 18F-DOPA PET/CT in patients with extra-adrenal paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Dec;40(12):1800–8.
145. Kroiss A, Shulkin BL, Uprimny C, Frech A, Gasser RW, Url C, et al. (68)Ga-DOTATOC PET/CT provides accurate tumour extent in patients with extraadrenal paraganglioma compared to (123)I-MIBG SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jan;42(1):33–41.
146. Win Z, Al-Nahhas A, Towey D, Todd JF, Rubello D, Lewington V, et al. 68Ga-DOTATATE PET in neuroectodermal tumours: first experience. *Nucl Med Commun*. 2007 May;28(5):359–63.
147. Afshar-Oromieh A, Giesel FL, Linhart HG, Haberkorn U, Haufe S, Combs SE, et al. Detection of cranial meningiomas: comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Sep;39(9):1409–15.

148. Graf R, Nyuyki F, Steffen IG, Michel R, Fahdt D, Wust P, et al. Contribution of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base meningiomas treated with stereotactic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jan 1;85(1):68–73.
149. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, Perrier ND, Truong M, Wallace MJ, et al. Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2005 Apr;140(4):374–82.
150. Nilubol N, Weinstein L, Simonds WF, Jensen RT, Phan GQ, Hughes MS, et al. Preoperative localizing studies for initial parathyroidectomy in MEN1 syndrome: is there any benefit? *World J Surg*. 2012 Jun;36(6):1368–74.
151. Launay N, Silvera S, Tenenbaum F, Groussin L, Tissier F, Audureau E, et al. Value of ¹⁸F-FDG PET/CT and CT in the Diagnosis of Indeterminate Adrenal Masses. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:213875.
152. Chen CC, Carrasquillo JA. Molecular imaging of adrenal neoplasms. *J Surg Oncol*. 2012 Oct 1;106(5):532–42.
153. Dong A, Cui Y, Wang Y, Zuo C, Bai Y. (¹⁸F)-FDG PET/CT of adrenal lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Aug;203(2):245–52.
154. Nocaudie-Calzada M, Huglo D, Lambert M, Ernst O, Proye C, Wemeau JL, et al. Efficacy of iodine-131 6beta-methyl-iodo-19-norcholesterol scintigraphy and computed tomography in patients with primary aldosteronism. *Eur J Nucl Med*. 1999 Oct;26(10):1326–32.
155. Taïeb D, Neumann H, Rubello D, Al-Nahhas A, Guillet B, Hindié E. Modern Nuclear Imaging for Paragangliomas: Beyond SPECT. *J Nucl Med*. 2012 Feb 1;53(2):264–74.
156. Taïeb D, Timmers HJ, Hindié E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Aug 28;39(12):1977–95.
157. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):120–34.
158. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):514–23.
159. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):501–13.
160. Kos-Kudła B, O'Toole D, Falconi M, Gross D, Klöppel G, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines for the management of bone and lung metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2010;91(4):341–50.
161. Ahlman H, Nilsson O, McNicol AM, Ruzsiewicz P, Niederle B, Ricke J, et al. Poorly-differentiated endocrine carcinomas of midgut and hindgut origin. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):40–6.

162. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Feb 7;40(5):800–16.
163. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H, et al. Response, Survival, and Long-Term Toxicity After Therapy With the Radiolabeled Somatostatin Analogue [90Y-DOTA]-TOC in Metastasized Neuroendocrine Cancers. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 10;29(17):2416–23.
164. Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Oct 1;18(S1):S27–51.
165. Kwekkeboom DJ, Herder WW de, Kam BL, Eijck CH van, Essen M van, Kooij PP, et al. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *J Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2124–30.
166. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudła B, de Herder WW, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):220–6.
167. Fani M, André JP, Maecke HR. 68Ga-PET: a powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals. *Contrast Media Mol Imaging*. 2008 Mar 1;3(2):53–63.
168. Velikyan I, Beyer GJ, Långström B. Microwave-supported preparation of (68)Ga bioconjugates with high specific radioactivity. *Bioconjug Chem*. 2004 Jun;15(3):554–60.
169. Velikyan I, Xu H, Nair M, Hall H. Robust labeling and comparative preclinical characterization of DOTA-TOC and DOTA-TATE. *Nucl Med Biol*. 2012 Jul;39(5):628–39.
170. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Mäcke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol MIB Off Publ Acad Mol Imaging*. 2003 Feb;5(1):42–8.
171. S. Van Binnebeek, Vanbilloen B, Baete K, Terwinghe C, Koole M, Mottaghy FM, et al. Comparison of diagnostic accuracy of (111)In-pentetreotide SPECT and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol*. 2015 Jul 12;
172. Jacobsson H, Larsson P, Jonsson C, Jussing E, Grybäck P. Normal uptake of 68Ga-DOTA-TOC by the pancreas uncinata process mimicking malignancy at somatostatin receptor PET. *Clin Nucl Med*. 2012 Apr;37(4):362–5.
173. Bunning J, Merchant SH, Crooks LA, Hartshorne MF. Indium-111 pentetreotide uptake by pancreatic polypeptide cell hyperplasia: potential pitfall in somatostatin receptor scintigraphy. *Pancreas*. 2007 Nov;35(4):372–5.
174. Froeling V, Elgeti F, Maurer MH, Scheurig-Muenkler C, Beck A, Kroencke TJ, et al. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. *Ann Nucl Med*. 2012 Nov;26(9):738–43.

175. 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*. 2014 Apr 17;
176. Imperiale A, Sebag F, Vix M, Castinetti F, Kessler L, Moreau F, et al. ¹⁸F-FDOPA PET/CT imaging of insulinoma revisited. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Mar;*42*(3):409–18.
177. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev*. 2003 Aug;*24*(4):389–427.
178. Antwi K, Fani M, Nicolas G, Rottenburger C, Heye T, Reubi JC, et al. Localization of hidden Insulinomas with ⁶⁸Ga-DOTA-exendin-4 PET/CT: A Pilot Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2015 May 21;
179. Hindié E, Ugur Ö, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jul;*36*(7):1201–16.
180. Ishizuka T, Kajita K, Kamikubo K, Komaki T, Miura K, Nagao S, et al. Phospholipid/Ca²⁺-dependent protein kinase activity in human parathyroid adenoma. *Endocrinol Jpn*. 1987 Dec;*34*(6):965–8.
181. Lezaic L, Rep S, Sever MJ, Kocjan T, Hocevar M, Fettich J. ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Nov;*41*(11):2083–9.
182. Mayerhoefer ME, Schuetz M, Magnaldi S, Weber M, Trattinig S, Karanikas G. Are contrast media required for (⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in patients with neuroendocrine tumours of the abdomen? *Eur Radiol*. 2012 Apr;*22*(4):938–46.
183. Schreiter NF, Maurer M, Pape U-F, Hamm B, Brenner W, Froeling V. Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion. *Radiol Oncol*. 2014 Apr *25*;48(2):120–6.
184. Ruf J, Schiefer J, Furth C, Kosiek O, Kropf S, Heuck F, et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT of Neuroendocrine Tumors: Spotlight on the CT Phases of a Triple-Phase Protocol. *J Nucl Med*. 2011 May 1;*52*(5):697–704.
185. Touzery C, Aubert B, Caselles O, Gardin I, Guilhem M-T, Laffont S, et al. Dosimétrie des explorations diagnostiques en médecine nucléaire. *SFPM*; 2001 p. 57. Report No.: 19-2001.
186. Doses délivrées aux patients en scanographie. *IRSN*; 2013 p. 41. Report No.: 2013-12.
187. Schreiter NF, Brenner W, Nogami M, Buchert R, Huppertz A, Pape U-F, et al. Cost comparison of ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jan;*39*(1):72–82.
188. 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*. 2010 Nov;*252*(5):850–6.

189. Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol.* 2014 Nov 1;10(14):2259–77.
190. Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, Mortensen J, Oturai P, Loft A, et al. ⁶⁴Cu-DOTATATE PET for Neuroendocrine Tumors: A Prospective Head-to-Head Comparison with ¹¹¹In-DTPA-Octreotide in 112 Patients. *J Nucl Med.* 2015 Jun 1;56(6):847–54.
191. Meisetschläger G, Poethko T, Stahl A, Wolf I, Scheidhauer K, Schottelius M, et al. Gluc-Lys([¹⁸F]FP)-TOCA PET in patients with SSTR-positive tumors: biodistribution and diagnostic evaluation compared with [¹¹¹In]DTPA-octreotide. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2006 Apr;47(4):566–73.
192. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruzniewski P, Beco V de, Aide N, et al. Can Fluorodihydroxyphenylalanine PET Replace Somatostatin Receptor Scintigraphy in Patients with Digestive Endocrine Tumors? *J Nucl Med.* 2006 Sep 1;47(9):1455–62.
193. Montravers F, Kerrou K, Nataf V, Huchet V, Lotz J-P, Ruzniewski 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.* 2009 Apr;94(4):1295–301.

Résumé

Contexte : La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) à l'¹¹¹In-pentétréotide est communément utilisée pour détecter les tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques (TNEdp) chez les patients atteints de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1). La tomographie à émission de positons (TEP) couplée à la tomодensitométrie (TDM) au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC a démontré sa supériorité dans la détection des TNEdp sporadiques par rapport à la SRS. Peu de données existent sur l'intérêt de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC dans le cadre de la NEM1.

Objectif : L'objectif principal de notre étude est l'évaluation des performances diagnostiques de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC par rapport à la SRS à l'¹¹¹In-pentétréotide dans le diagnostic des TNEdp dans la NEM1.

Patients et méthodes : 19 patients atteints de NEM1 suivis dans le service d'endocrinologie du CHU de Bordeaux ont été inclus prospectivement. Les patients ont bénéficié d'une TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, une SRS à l'¹¹¹In-pentétréotide, et une TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne injectée. Les images de TEP et SRS ont été analysées en aveugle par deux médecins nucléaires spécialistes de l'imagerie endocrinienne, et les images de TDM par une radiologue spécialiste de l'imagerie endocrinienne. Les résultats ont ensuite été analysés en ouvert, avec corrélation des lésions retrouvées dans chaque modalités. En cas de discordances, d'autres imageries ont été proposées afin de confirmer la présence de lésions. Le « *gold standard* » pour le diagnostic des TNE reposait sur l'histologie ou sur l'imagerie morphologique.

Résultats : Les sensibilités de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC et la SRS dans le diagnostic des TNEdp étaient respectivement de 76% et 20% ($p < 0,0001$). Toutes les lésions vraies positives détectées en SRS étaient retrouvées en TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC. Les faux négatifs de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC correspondaient à des TNEdp de taille < 10 mm ou à des TNE agressives, positives en ¹⁸F-FDG. De plus, l'acquisition TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC corps entier a permis la détection de tumeurs extra abdominales liées à la NEM1 : une TNE bronchique non détectée en TDM, et 3 méningiomes non détectés en SRS.

Conclusion : La TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-TOC possède une bonne sensibilité de détection des TNEdp, et peut remplacer la SRS dans le bilan des patients atteints de NEM1.

Abstract

Context: Somatostatin Receptor scintigraphy with ^{111}In -pentetreotide (SRS) is used to detect duodenopancreatic neuroendocrine tumors (dpNETs) in MEN1. However, SRS has limited sensitivity for this purpose. Positron emission tomography/Computed tomography (PET/CT) with ^{68}Ga -DOTA-TOC has a higher rate of sporadic dpNETs detection than conventional SRS but there is at present only limited data for dpNET detection in MEN1.

Objective: To compare the performances of ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT, SRS and contrast-enhanced computed tomography (CE-CT) in the diagnosis of dpNETs in MEN1.

Patients and Methods: 19 consecutive MEN1 patients (aged 47 ± 13 y) underwent ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT, SRS with SPECT/CT on abdominal region, and CE-CT within two months in random order. Blinded readings of images were performed separately by 3 experienced physicians. Unblinded analysis of CE-CT, combined with additional imaging techniques such as magnetic resonance imaging, endoscopic-ultrasound, ^{18}F -FDG PET/CT or histopathology results served as reference standard for dpNETs diagnosis.

Results: The sensitivity of ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT and SRS was 76% and 20% respectively ($p < 0.0001$). All true positive lesions detected by SRS were also depicted on ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT. ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT detected lesions of smaller size than SRS. False negatives of ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT included small dpNETs ($< 10\text{mm}$) and ^{18}F -FDG PET/CT positive aggressive dpNETs. In addition, whole body mapping with ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT identified extra-abdominal MEN1-related tumors including one bronchial carcinoid undetected by CE-CT and 3 meningiomas undetected by SRS.

Conclusion: Owing to higher diagnostic performance, ^{68}Ga -DOTA-TOC PET/CT should replace SRS in the investigation of MEN1 patients.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.