



HAL
open science

Apport de l'imagerie IRM et TDM dans la prise en charge des métastases hépatiques des néoplasies neuroendocrines d'origine digestive

Imène Tabti

► **To cite this version:**

Imène Tabti. Apport de l'imagerie IRM et TDM dans la prise en charge des métastases hépatiques des néoplasies neuroendocrines d'origine digestive. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03631033

HAL Id: dumas-03631033

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03631033>

Submitted on 5 Apr 2022

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.



HAL
open science

Apport de l'imagerie IRM et TDM dans la prise en charge des métastases hépatiques des néoplasies neuroendocrines d'origine digestive

Imène Tabti

► **To cite this version:**

Imène Tabti. Apport de l'imagerie IRM et TDM dans la prise en charge des métastases hépatiques des néoplasies neuroendocrines d'origine digestive. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03631033v2

HAL Id: dumas-03631033

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03631033v2>

Submitted on 21 May 2022

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.

UFR DE SANTÉ DE ROUEN NORMANDIE

ANNÉE 2022

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par Tabti Imène

Née le 18/08/1992 à Clamart

Présentée et soutenue publiquement le 22 Mars 2022

Apport de l'imagerie IRM et TDM dans la prise en charge des métastases hépatiques des néoplasies neuroendocrines d'origine digestive.

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean-Nicolas DACHER

Directeur de thèse : Madame la Professeure Céline SAVOYE-COLLET

Membre du jury : Monsieur le Professeur Emmanuel GERARDIN

Membre du jury : Monsieur le Docteur Pierre-Louis HERMET

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021 - 2022
U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne

Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale

Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN Réadaptation		Les Herbiers Médecine Physique et de
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Me Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

II – PHARMACIE**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB de la santé	Législation pharmaceutique et économie
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël DAOUPHARS
M. Pierre BOHN

PAU

M. Damien SALAUZE

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Henri GONDÉ	Pharmacie
M. Paul BILLOIR	Hématologie
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie
M. Thomas DUFLOT	Pharmacologie

Mme Alice **MOISAN**

Virologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Chaïma **EZZINE**

Pharmacologie

M. Abdelmounaim **MOUHAJIR**

Parasitologie

M. Olivier **PERRUCHON**

Pharmacognosie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

M. Maxime **GRAND**

Bactériologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation et économie de la
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité)
Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) (UMR 1079)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

ABBRÉVIATIONS ET ACRONYMES.....	17
INTRODUCTION.....	18
I. Généralités.....	19
1. Définition.....	19
2. Epidémiologie.....	19
3. Physiopathologie.....	20
4. Facteurs prédisposants identifiés.....	20
5. Présentation clinique.....	20
II. Classifications.....	21
1. Origine embryologique.....	22
2. Grade histologique.....	22
3. Stade TNM 2017 par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC).....	23
4. Classifications 2017 et 2019 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'AJCC 8 ^{ème} édition.....	23
5. Nouvelle proposition de classification de l'OMS et de l'IARC.....	24
III. Traitements.....	24
1. Traitements loco-régionaux.....	24
2. Traitements systémiques.....	27
3. Stratégie de traitement des métastases hépatiques.....	29
IV. L'imagerie des néoplasies neuroendocrines.....	32
1. Aspect des métastases hépatiques de NNE en imagerie conventionnelle.....	32
2. Détection et diagnostic.....	34
3. Bilan d'extension ou bilan pré-thérapeutique.....	34
4. Evolution et surveillance.....	36
5. Place de l'imagerie nucléaire.....	37
V. Organisation de la prise en charge des NNE.....	38
1. Rôles du groupe d'étude des tumeurs endocrines.....	38
2. Constitution du dossier communicant de cancérologie.....	40
VI. Objectifs de l'étude.....	40
MATERIEL ET METHODES.....	41
I. Population.....	41
II. Recueil des données de population.....	42
III. Recueil des données d'imageries.....	42
IV. Analyse statistique.....	43
RESULTATS.....	43
I. Population.....	43
II. Analyse du nombre de métastases détectées.....	45
1. Selon la technique IRM et TDM.....	45
2. Selon la localisation hépatique droite ou hépatique gauche.....	47
3. Selon la localisation hépatique et les séquences ou les temps d'injection.....	48
III. Etude des mesures de taille des métastases hépatiques.....	49
DISCUSSION.....	52
CONCLUSION.....	56
BIBLIOGRAPHIE.....	57
RESUME.....	62

ABBREVIATIONS ET ACRONYMES

ADC	Apparent Coefficient Diffusion
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CDP2	Customer Data Plateform2
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CNE	Carcinome neuroendocrine
DCC	Dossier Communiquant de Cancérologie
DFDG	FluoroDéoxyGlucose
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
G	Grade tumoral
GEP	Gastro-entéro-pancréatique
GTE	Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines
IARC	International Agency for Research on Cancer
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MIB1	Mindbomb E3 Ubiquitin Protein Ligase 1
NNE	Néoplasie NeuroEndocrine
OMS	Organisation Mondial de la Santé
PACS	Picture Archiving and Communication System
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
RENATEN	RÉseau NATional de référence pour la prise en charge des Tumeurs neuro-ENDocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires
SEER	The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
TDM	TomoDensitoMétrie
TEP	Tomographie par Emission de Positon
TNE	Tumeur NeuroEndocrine
TNM	Tumor Node Metastasis
¹⁷⁷ Lu	Lutétium 177
⁹⁹ Tc	Technétium 99
⁹⁰ Y	Yttrium 90
⁶⁸ Ga	Gallium 68

INTRODUCTION

Les néoplasies neuroendocrines (NNE) constituent un groupe de tumeurs rares pouvant se développer aux dépens de n'importe quel organe. Elles dérivent des cellules neuroectodermiques ou endodermiques avec une différenciation neuroendocrine.

Ce groupe de tumeurs est caractérisé par sa grande hétérogénéité. Le site de la tumeur primitive, l'intégration à un syndrome génétique, le grade tumoral, l'intensité de l'expression des récepteurs de la somatostatine et le caractère sécrétant sont quelques-uns des facteurs participants à la diversité des présentations clinique, biologique, et histologique et donc à la grande variabilité d'évolution et de réponse aux traitements.

Elles sont découvertes fortuitement ou sont responsables de symptômes liés au syndrome tumoral et/ou au syndrome fonctionnel qui dépend de l'hormone sécrétée par la tumeur.

Les NNE digestives sont les plus fréquentes. Parmi elles, on retrouve en tête de liste les NNE grêliques, rectales et pancréatiques. Les NNE gastriques, appendiculaires, œsophagiennes, hépatiques ou biliaires, sont exceptionnelles. Les NNE gastro-entéro-pancréatiques (GEP) représentent à elles seules 60% des NNE (1).

Ces dernières décennies, on note une augmentation de l'incidence des NNE digestives, expliquée en partie par l'amélioration des performances de diagnostic et de classification.

Leur pronostic varie selon l'index de prolifération Ki67 et le stade tumoral. Il varie aussi selon le degré de différenciation histologique qui distingue les tumeurs neuroendocrines (TNE) plus ou moins indolentes, des carcinomes neuroendocrines (CNE) plus agressifs (1).

Leur évolution métastatique est relativement fréquente et de topographie hépatique principalement. Des localisations secondaires ganglionnaires, intestinales, péritonéales (2), osseuses, pulmonaires et cérébrales sont possibles.

La survie des patients atteints est longue en comparaison aux autres néoplasies. Le maintien prolongé d'une bonne qualité de vie et l'épargne d'irradiation sont alors des considérations de premier ordre dans la prise en charge des NNE. Ces considérations étant possiblement moins prioritaires dans les prises en charges d'adénocarcinomes ou autres néoplasies non neuroendocrines.

On assiste à une évolution rapide de l'arsenal thérapeutique ces dernières années, dont l'efficacité est évaluée cliniquement, biologiquement et radiologiquement. Pour ces raisons, la

recherche, la détection, l'évaluation, la prise en charge et la surveillance de NNE incluant leurs métastases et notamment leurs métastases hépatiques est primordiale.

En imagerie, l'évolution des techniques et l'amélioration des pratiques est rapide également : l'imagerie conventionnelle et l'imagerie fonctionnelle officient en coordination pour optimiser la prise en charge des NNE pour chaque patient (3).

I. GÉNÉRALITÉS

1. Définition

Les NNE constituent un groupe de tumeurs hétérogènes dérivant des cellules neuro-ectodermiques ou endodermiques. Elles se définissent par l'expression de protéines de structures et de sécrétions hormonales communes aux neurones et aux cellules endocrines.

2. Epidémiologie

Les NNE sont des tumeurs rares ayant rendu difficile leur étude et leur analyse épidémiologique.

Dans les deux principales études épidémiologiques françaises concernant les NNE GEP, il émerge que ces dernières représentent moins de 1% des tumeurs digestives totales (4,5). Les trois premières localisations primitives des NNE GEP sont grêlo-colique, pancréatique et indéterminée (6).

L'étude américaine réalisée depuis la base de donnée du programme The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) a étudié 64 971 patients entre 1973 et 2012 et a retrouvé une augmentation de l'incidence globale de 5,8 cas /100 000 individus (1) pour une incidence globale à 35 cas/100 000 individus dont 70% sont des NNE GEP. L'augmentation de l'incidence concerne toutes les localisations primitives et tous les grades tumoraux, avec une majoration plus marquée pour les TNE de grade 1 qui peut s'expliquer par une meilleure détection en imagerie et une facilitation du répertoriage et de la classification des NNE (7,8).

Les NNE grêliques et rectales ont un taux d'incidence d'environ 1,2 cas /100 000 individus/ an chacun et le pancréas de 0,8 cas /100 000 individus/ an (1).

En Europe une étude réalisée à partir de 30 bases de données européennes de 1985 à 1994 a retrouvé une moyenne d'âge au diagnostic de 62,4 ans pour les hommes et 63,7 ans pour les femmes (9).

La survie à 5 ans est estimée à 47,5% (9) et a également progressé entre 2000 et 2012 (1), notamment pour les tumeurs gastro-entériques et pancréatiques métastatiques.

La présence de métastases hépatiques varie selon les études entre 28 et 77% (10) avec en France un taux de 73,4 % de métastases hépatiques pour les TNE GEP (6). Cette variabilité peut s'expliquer par les différences de parcours de soin selon les pays, notamment sur la sélection des patients avancés par les centres spécialisés.

La fréquence des métastases hépatiques dépend du site primitif, de l'extension, de la différenciation, et du grade histologique établi en fonction de l'index prolifératif Ki67 (G1, G2, G3).

Pour 80-90% et 60-70% des NNE grêliques et des NNE pancréatiques il existe une atteinte métastatique hépatique. Les patients atteints de NNE peu différenciées ont plus fréquemment des métastases que ceux atteints de NNE de grade 1 ou 2 (11).

3. Physiopathologie

Le développement des NNE repose sur la prolifération de cellules à différenciation endocrine. Cette différenciation repose sur l'expression de marqueurs spécifiques endocrines comme la chromogranine A, ou de marqueurs neuroendocrines (communs aux cellules endocrines et aux neurones) comme la synaptophysine. La plupart de ces cellules possèdent à leur surface des récepteurs à la somatostatine.

Ces cellules endocrines tumorales peuvent conserver des fonctions de synthèse et de sécrétion d'hormones. Lorsqu'elles sont responsables de symptômes cliniques, la tumeur est dite fonctionnelle.

4. Facteurs prédisposants identifiés

Dans moins de 5% des cas, les NNE s'intègrent dans des syndromes de prédisposition génétique. Les principaux sont les néoplasies endocriniennes multiples de type 1,2,3 et 4, la Maladie de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1, et la sclérose tubéreuse de Bourneville (12).

D'autres liens présumés sont en cours d'étude, comme l'existence d'un antécédent familial de cancer, le diabète, l'intoxication tabagique ou alcoolique.

5. Présentation clinique

Le syndrome tumoral est plus ou moins important selon la localisation de la NNE et son extension. Citons par exemple les risques d'occlusion digestive pour les NNE grêliques, de

dysphagie pour les NNE œsophagiennes, ou d'obstruction biliaire pour les métastases hépatiques.

Le syndrome fonctionnel, lorsqu'il existe, dépend du type de la sécrétion hormonale. Il est recherché, évalué et suivi biochimiquement par les dosages de la chromogranine A et de l'acide 5-hydroxy-indole-acétique urinaire (5-HIAA) dérivant de la sérotonine.

D'autres composés peuvent être dosés, comme le cortisol, la gastrine, le glucagon, l'insuline, la somatostatine, le peptide intestinal vasoactif (PIV), le polypeptide pancréatique (PP) ou les métanéphrines.

La présence d'un syndrome fonctionnel et de son évolution sur le plan clinique ou biochimique témoignent d'une charge tumorale plus étendue, dont l'origine peut être primitive ou secondaire (13) .

Il concerne 20 à 50% des patients atteints de NNE (14).

Le plus commun des syndromes fonctionnels est le syndrome carcinoïde qui concerne 36 % des patients atteint d'une NNE GEP (2). Il est causé par une importante sécrétion de sérotonine.

Les NNE de l'intestin moyen sont celles qui sont les plus souvent associées au syndrome carcinoïde.

Les principaux symptômes sont la diarrhée, les flushs et les troubles respiratoires. Ils évoluent par crises de quelques minutes, qui peuvent être déclenchées par l'émotion, la consommation d'alcool ou d'aliments riches en tryptamine (banane, chocolat, fruits secs).

Cette hypersécrétion de sérotonine, qu'elle soit sévère ou non, accompagnée de symptômes cliniques ou non, peut être responsable au long terme d'une cardiopathie carcinoïde. Il s'agit d'une cardiopathie fibrosante du cœur droit et de la valve tricuspide évoluant vers l'insuffisance et la restriction tricuspide et pulmonaire, mettant alors en jeu le pronostic à moyen et long terme du patient.

À plus court terme cette hypersécrétion peut se manifester sous une forme aiguë, la crise carcinoïde, qui est déclenchée par la réalisation d'une anesthésie ou de la manipulation des lésions tumorales (geste chirurgicaux ou interventionnels). Elle se révèle par la survenue brutale d'une tachycardie ou d'une arythmie, d'un collapsus tensionnel, de troubles respiratoires et de flushs. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital immédiat du patient. Ce risque doit être prévenu par l'injection d'analogues de la somatostatine lors de la réalisation de gestes ou d'interventions à risque.

II. CLASSIFICATIONS

Différentes classifications ont été proposées pour les NNE mais la diversité des localisations primitives et des syndromes fonctionnels associés ont compliqué la réalisation d'une

classification unique et universelle pour toutes ces tumeurs. Celles-ci sont révisées régulièrement en corrélation avec l'avancement des connaissances.

1. Origine embryologique

En 1963 cette classification a été réalisée après avoir remarqué que les syndromes carcinoïdes ne provenaient pas uniquement de NNE de l'intestin grêle (15). Elle distingue des comportements tumoraux types et s'appuie sur des critères biochimiques et histologiques pour proposer 3 origines embryologiques distinctes :

- Intestinale antérieure, vascularisée par le tronc cœliaque et incluant l'oropharynx au duodénum supérieur, le foie, la vésicule biliaire et le pancréas.
- Intestinale moyenne, vascularisée par l'artère mésentérique supérieure et incluant le duodénum médian, le jéjunum, l'iléon, l'appendice, le côlon droit et les 2 premiers tiers du côlon transverse.
- Intestinale postérieure vascularisée par l'artère mésentérique inférieure et incluant le dernier tiers du côlon transverse, le côlon gauche, le sigmoïde, le rectum et le tiers supérieur du canal anal.

Cette classification est utilisée dans certaines études de la littérature notamment lorsqu'elles souhaitent se restreindre à un champ plus réduit des NNE GEP.

2. Grade histologique

Le grade tumoral est déterminé par deux critères anatomo-pathologiques de la tumeur : l'index mitotique et l'index prolifératif Ki67%.

L'index mitotique correspond au nombre de mitoses observées par 10 champs.

L'index de prolifération Ki67 est évalué en immunohistochimie, et correspond aux cellules réactives à l'anticorps E3 Ubiquitin Protein Ligase 1 (MIB1).

L'index le plus péjoratif est choisi pour attribuer le grade G, cependant en pratique c'est souvent le Ki67 qui est utilisé car l'étude des mitoses est difficile dans sa réalisation pratique et n'est pas réalisable sur les biopsies (prélèvements de petite taille).

Il existe 3 grades de malignité : bas, intermédiaire et haut (tableau 1).

Grade histologique de malignité des TNE (G)	Index mitotique <i>En nombre de mitoses pour 10 champs</i>	Index de prolifération Ki67 <i>En % de cellules sur 2000 cellules</i>
G1 - bas grade	<2	<3
G2 - grade intermédiaire	2-20	3-20
G3 - haut grade	>20	>20

Tableau 1 : Grades tumoraux selon l'index mitotique et l'index prolifératif Ki67.

Les systèmes de classification des NNE et les décisions de prise en charge reposent sur ce grade histologique.

Des grades différents peuvent être retrouvés au sein même de la lésion primitive ou au niveau d'une métastase, témoignant d'une agressivité tumorale différente.

3. Stade TNM 2017 par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)

C'est une classification non spécifique des NNE, évaluant la taille, l'envahissement et l'extension de la maladie avec 3 composantes :

T pour « tumor » correspondant à la tumeur, N pour « node » correspondant à l'atteinte ganglionnaire, M pour « metastasis » correspondant à la présence de métastases.

De la classification TNM on détermine le stade de la pathologie. Il existe 4 stades d'extension croissante, de I à IV.

Pour les TNE digestives, il existe des classifications TNM distinctes pour l'estomac, le duodénum et l'ampoule de Vater, le jéjunum et l'iléon, l'appendice, le côlon et rectum, et pour le pancréas.

4. Classifications 2017 et 2019 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'AJCC 8^{ème} édition

Révisée régulièrement en fonction de l'avancée des connaissances, elle se base sur les consensus de la société The European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). Elle prend en compte le type de différenciation et le grade histologique (16).

Les NNE bien différenciées sont classées en tumeurs neuroendocrines, de grade 1 à 3 selon le grade histologique décrit précédemment.

Les NNE peu différenciées sont classées en carcinomes neuroendocrines, obligatoirement de grade 3. Elles sont à petites ou à grandes cellules. Ces CNE ont perdu les fonctions de synthèse et de sécrétion d'hormones : elles sont donc non fonctionnelles. Elles présentent un comportement plus agressif et plus rapidement évolutif.

Terminologie	Différenciation	Grade histologique	Index mitotique	Index prolifératif Ki67
TNE G1	Bien différenciée	Bas	<2	<3
TNE G2	Bien différenciée	Intermédiaire	2-20	3-20
TNE G3	Bien différenciée	Haut	>20	>20
CNE à petites cellules	Peu différenciée	Haut	>20	>20
CNE à grandes cellules	Peu différenciée	Haut	>20	>20

Tableau 2 : Classification OMS 2019 des NNE d'origine digestive.

5. Nouvelle proposition de classification de l'OMS et de l'IARC

Elle intègre en plus des données déjà utilisées dans la classification OMS 2019, la localisation primitive de la tumeur, et la présence de nécrose pour les NNE pancréatiques. En effet, pour une même classification OMS, le pronostic et l'évolution ne sont pas les mêmes selon l'origine de la tumeur primitive. L'objectif est encore une fois d'homogénéiser la classification et la terminologie des NNE car il existe historiquement parfois plusieurs dénominations spécifiques pour une même NNE spécifique (17).

Pour les NNE digestives il existera deux classifications distinctes : NNE pancréatiques et NNE du tube digestif.

III. TRAITEMENTS

Le traitement des NNE repose en première intention sur l'exérèse de la tumeur primitive. Cette intervention permet l'amélioration voire la suppression des syndromes tumoral et fonctionnel et offre la meilleure amélioration de la survie. En association ou en alternative à la chirurgie, les patients peuvent bénéficier de différents traitements systémiques ou loco-régionaux pour contrôler l'évolution, réduire le syndrome fonctionnel et traiter les localisations secondaires.

1. Traitements loco-régionaux

a. Chirurgie des métastases hépatiques

C'est le gold standard de la réduction tumorale métastatique hépatique car c'est celle qui offre la meilleure survie à 5 ans pour les tumeurs de grade 1 et 2, et ce notamment en comparaison aux autres techniques de réduction tumorale citées ci-après (18).

Les patients éligibles à la chirurgie sont ceux qui présentent un état général compatible avec une chirurgie lourde et qui sont atteints d'une NNE de grade 1 ou 2 sans localisation secondaire extra-hépatique.

L'évaluation du volume hépatique sain pour l'estimation théorique de la fonction hépatique restante après exérèse est un préalable essentiel car une résection suffisante des métastases hépatiques doit pouvoir être réalisée.

Le seuil de résection métastatique minimal classiquement retenu est de 90% (10) mais des études récentes proposent des seuils plus faibles, à partir 70%, pour lesquels le bénéfice sur la survie à 5 ans reste supérieur aux thérapies loco-régionales alternatives utilisées seules (10). Il

n'a pas été démontré de différence significative de la survie entre ces seuils plus faibles et le seuil à 90%(19).

Lorsque le patient n'est pas éligible à une chirurgie, d'autres techniques de réduction tumorale sont possibles.

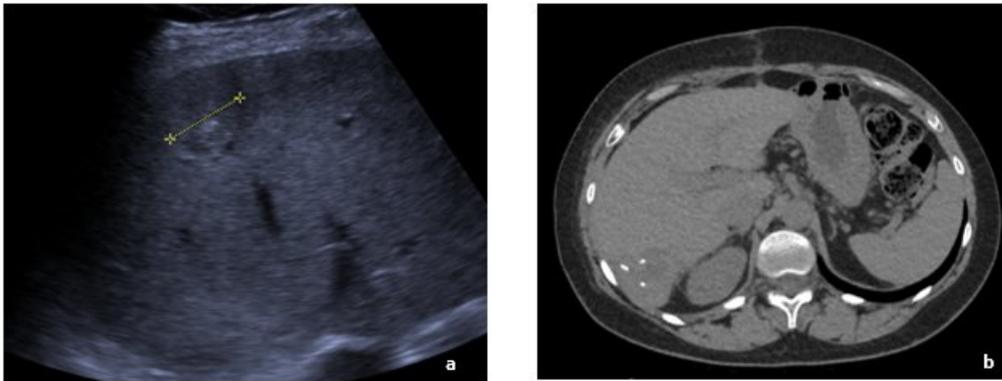


Figure 1 : Imageries d'une patiente de 46 ans atteinte d'une NNE d'origine pancréatique de grade 2.

(a) Echographie hépatique réalisée au diagnostic : nodule hépatique isoéchogène hétérogène.

(b) TDM abdomino-pelvienne sans injection de produit de contraste iodé réalisée après métastasectomie au foie droit : Visualisation de clips chirurgicaux de densité métallique.

b. Thérapies intra-artérielles des métastases hépatiques

Elles sont proposées en alternative à la résection chirurgicale lorsque l'atteinte hépatique est prédominante ou lorsque le syndrome fonctionnel est non contrôlé par le traitement médical. L'embolisation consiste en la cathétérisation puis l'occlusion de l'artère hépatique, induisant une ischémie complète et temporaire de la métastase.

La chimio-embolisation repose sur le même procédé et y associe une injection d'antibiotiques cytotoxiques. Les molécules communément utilisées sont la doxorubicine et la streptozotocine (20,21). Le volume hépatique à traiter peut être segmenté en 2 ou 3 zones qui seront traitées successivement avec des intervalles de 4 à 8 semaines.

Ces techniques permettent d'obtenir une régression partielle ou complète des symptômes, des marqueurs tumoraux ou des lésions en imagerie pour 73 à 100%, 57-91% et 33-50% selon les études, et avec une durée de réponse pour les symptômes comprise entre 14 et 22 mois et une survie à 5 ans comprise en 40 et 83% (20,22,23).

La chimio-embolisation est plus efficace que l'embolisation seule dans les NNE duodéno-pancréatiques (24,25).

Des effets secondaires mineurs sont habituels : nausées et vomissements, hépatalgies, fièvre et cytolyse hépatique.

Des effets secondaires majeurs sont possibles : nécrose de la vésicule biliaire, syndrome hépatorenal, pancréatite, abcès et formation de faux anévrysmes.



Figure 2: TDM abdomino-pelvienne multiphasique d'une patiente de 68 ans atteinte d'une NNE d'origine pancréatique de grade 2 ayant bénéficié d'une chimioembolisation hépatique.

(a) Hélice sans injection : Lésions hépatiques droites et gauches spontanément en rapport avec la fixation lipiodolée des lésions chimio-embolisées (flèches pleines).

(b) Hélice avec injection de produit de contraste iodé au temps artériel : Multiples métastases hépatiques artérialisées (flèches pointillées)

(c) Hélice avec injection de produit de contraste iodé au temps portal : Homogénéisation du parenchyme hépatique. Les métastases ne sont pas ou peu visibles.

Le taux de mortalité est faible pour les deux techniques mais la morbidité est plus importante pour la chimio-embolisation.

Les thérapies intra-artérielles sont contre-indiquées chez les patients atteints de plusieurs comorbidités, ayant une thrombose porte complète, une insuffisance hépatique, un shunt hépato-pulmonaire ou une dilatation des voies biliaires.

L'antécédent d'embolisation hépatique peut compliquer les procédures de transplantation hépatique sur le plan vasculaire en raison des thrombose artérielles qui en découlent.

c. Radio-embolisation

Elle consiste en la délivrance d'une dose d'irradiation par de l'Yttrium 90 (^{90}Y) par voie artérielle hépatique à la métastase. L'objectif de l'administration par voie artérielle hépatique est de concentrer cette irradiation à la métastase (26).

Elle se réalise en 2 étapes :

- Une première étape de simulation à l'Albumine marquée au Technétium 99 (^{99}Tc) pour vérifier la captation hépatique, déceler l'existence d'éventuels variantes ou shunt vasculaires, et calculer la dose de radiation à délivrer.
- Une seconde étape de traitement par l'injection de microsphère chargées à l'Yttrium 90.

Les contre-indications sont les mêmes que celles de l'embolisation et de la chimio-embolisation. La réponse clinique de la radio-embolisation à Yttrium 90 à 6 mois est de 69%, avec une survie globale à 38,2 mois après intervention (27).

Parmi les complications possibles, les nausées, asthénie et cytolyse hépatique sont habituelles ; la gastrite radique, les ulcères et la toxicité hématologique sont les plus sévères. Elles concernent 5% des patients traités (28)

Il n'y a pas de différence significative de morbi-mortalité avec la chimio-embolisation (29).

Une autre technique de radio-embolisation est en cours d'étude, utilisant la somatostatine marquée au Lutétium 177 (¹⁷⁷Lu). Ce produit radiopharmaceutique est déjà administré en radiothérapie interne vectorisée par voie intraveineuse, traitement comportant une toxicité hématologique et rénale (30). L'objectif de son utilisation locale est également de concentrer l'irradiation aux métastases et ainsi limiter les effets systémiques.

d. Ablation par radiofréquence

Cette technique a démontré une efficacité dans la réduction du syndrome fonctionnel et tumoral. Réalisée par voie percutanée ou laparoscopique, seule ou en complément d'une chirurgie de réduction elle permet de délivrer une énergie thermique induisant l'apoptose. Elle montre de meilleurs résultats sur les métastases de petite taille (< 3 cm) et peu nombreuses (≤ 5) (28).

Elle permet l'amélioration ou la régression des symptômes pour 70 à 80% des patients traités (31-33) et une durée de contrôle des symptômes de 11,8 +/- 2,3 mois (33).

La morbi-mortalité per-opératoire dans les 30 jours est à 5% sans décès (33).

D'autres techniques d'ablation percutanée existent, et consistent en la délivrance d'une énergie thermique par les techniques laser ou micro-ondes, ou non thermique par l'électroporation irréversible.

e. Transplantation hépatique

Elle est très rarement réalisée.

Les patients éligibles sont ceux âgés de moins de 60 ans, atteint d'une NNE bien différenciée (Grade 1 ou 2 et Ki67 < 10%), dont les localisations secondaires sont uniquement hépatiques, avec une atteinte du parenchyme hépatique étendue sur moins de 50%. Les patients doivent être également stables depuis plus de 6 mois sous traitement médical.

La présence de métastases hépatiques d'origine neuroendocrine est l'une des seules indications à la transplantation hépatique dans un contexte néoplasique.

2. Traitements systémiques

a. Analogues de la somatostatine

Ils se fixent sur les récepteurs de la somatostatine présents sur les cellules tumorales neuroendocrines. Il s'agit de la catégorie de traitement la plus utilisée chez les patients atteints de NNE. Les principales molécules proposées sont l'octréotide et le lanréotide.

Ils permettent de :

- Contrôler le syndrome fonctionnel par la suppression du relargage des hormones gastro-intestinales (gastrine, cholecystokinine, secretine, motiline, vasoactive intestinal peptide, gastric inhibitory polypeptide, enteroglucagon), ou pancréatiques (insuline et glucagon) (13).
- Stabiliser la croissance tumorale par leur activité anti-proliférative sur les NNE fonctionnelles ou non (34).
- Améliorer la qualité de vie des patients (13).

b. Chimiothérapie

Son objectif principal est la réduction du volume tumoral.

Elle est utilisée en première ou deuxième ligne de traitement selon l'origine, la classification et l'extension de la néoplasie. Elle peut être proposée en amont d'une éventuelle chirurgie (35). Les principales molécules utilisées sont la streptozotocine, le 5-fluorouracil, la dacarbazine, le témozolomide, le caroplatine, la capecitabine, l'étoposide, la cisplatine et la doxorubicine.

c. Thérapies ciblées

Elles sont utilisées lorsque la néoplasie n'est pas contrôlée par les traitements de première et deuxième ligne, et ciblent des récepteurs spécifiques présents à la surface ou à l'intérieur des cellules tumorales. Deux molécules sont principalement proposées :

- L'éverolimus, inhibiteur sélectif du récepteur de la rapamycine, régule la croissance et la multiplication des cellules tumorales.
- Le sunitinib, inhibiteur de récepteurs de la tyrosine kinase, régule la croissance et la propagation des cellules tumorales notamment par ses propriétés anti-angiogéniques.

d. La radiothérapie interne vectorisée par voie intraveineuse

Elle consiste en l'injection d'un analogue de la somatostatine couplé à un radionucléide, le ¹⁷⁷Lu ou le ⁹⁰Y. Elle permet la délivrance d'une dose d'irradiation aux lésions en se reposant sur deux

des caractéristiques des NNE : leur hypervascularisation et la présence de récepteurs de la somatostatine sur leur surface.

Ce traitement est proposé aux patients qui présentent une expression forte et homogène des récepteurs de la somatostatine (11,36).

Elle permet d'obtenir un taux de réponse radiologique à 81% et 84% pour une médiane de survie à 60 et 71 mois pour les NNE de l'intestin moyen et pancréatiques respectivement (35).

Aux court et long termes, les complications sont principalement liées à une néphrotoxicité et une myélotoxicité de la radiothérapie. L'Yttrium 90 est davantage pourvoyeur de néphrotoxicité du fait de sa plus haute énergie (30).

3. Stratégie de traitement des métastases hépatiques

Elle est basée sur le thésaurus national de cancérologie digestive sur les NNE digestives, mis à jour le 17 Mars 2020.

Cette stratégie exige la prise en compte du degré d'atteinte hépatique et son évolution ainsi que de l'éventuelle insuffisance hépatique liée à l'infiltration du parenchyme hépatique (Figure 3).

Le traitement de première intention est la chirurgie des métastases, car comme pour la tumeur primitive, c'est la technique associée à la survie la plus prolongée (11,37,38).

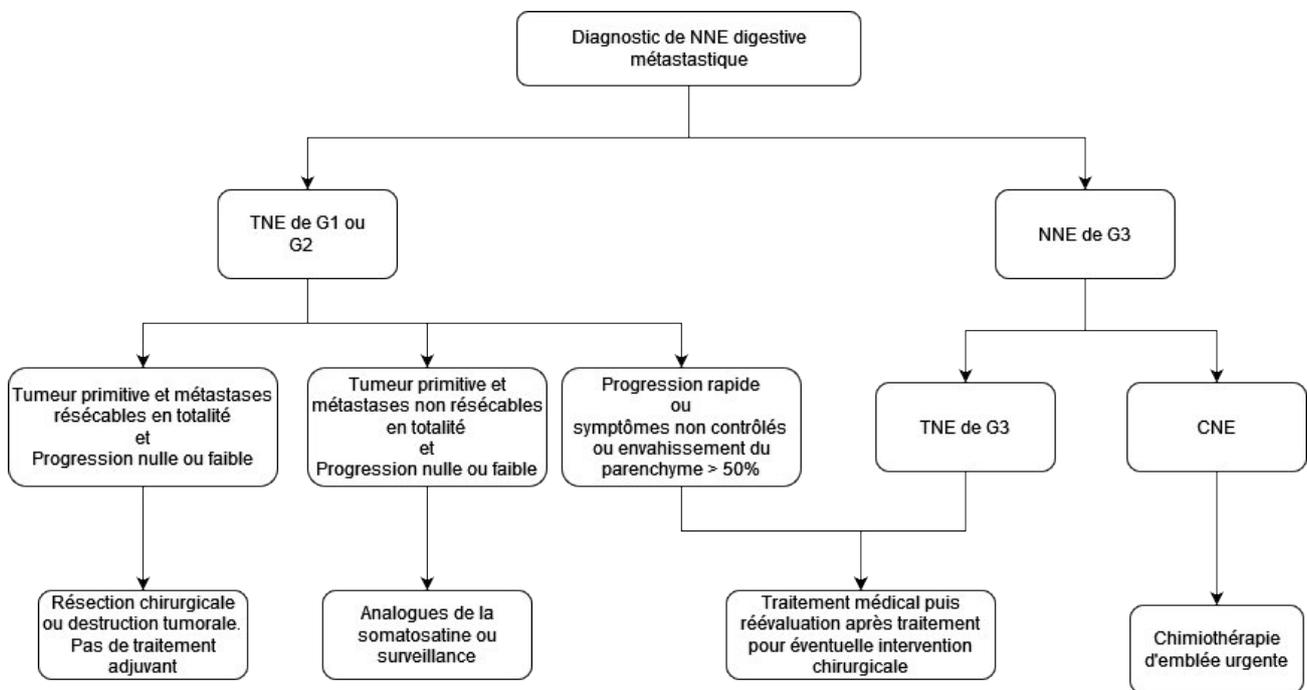


Figure 3 : Algorithme de prise en charge des NNE digestives métastatiques selon le Thésaurus National de Cancérologie (mise à jour du 17/03/2020)

Lorsque les métastases ou la lésion primitive sont non résecables on proposera d'autres traitements (Figures 4 et 5) :

- Une surveillance chez les patients avec une maladie peu avancée et avec un risque évolutif faible.
- Un traitement par analogues de la somatostatine chez les patients asymptomatiques, ayant un envahissement hépatique < 50%, un Ki67 < 10% et pas de progression morphologique ou chez les patients à progression lente ou avec une atteinte hépatique peu étendue.
- La chimio-embolisation ou la radiothérapie intraveineuse par ¹⁷⁷Lu chez les patients atteints d'une tumeur non duodéno-pancréatique en cas de progression et/ou de métastases symptomatiques malgré un traitement bien conduit, et/ou d'envahissement hépatique > 50% et/ou de Ki67 > 10%
- Une chimiothérapie si la progression est rapide ou pour un objectif de réduction du volume tumoral avant résection chirurgicale ou destruction tumorale chez les patients atteints de tumeurs duodéno-pancréatique.

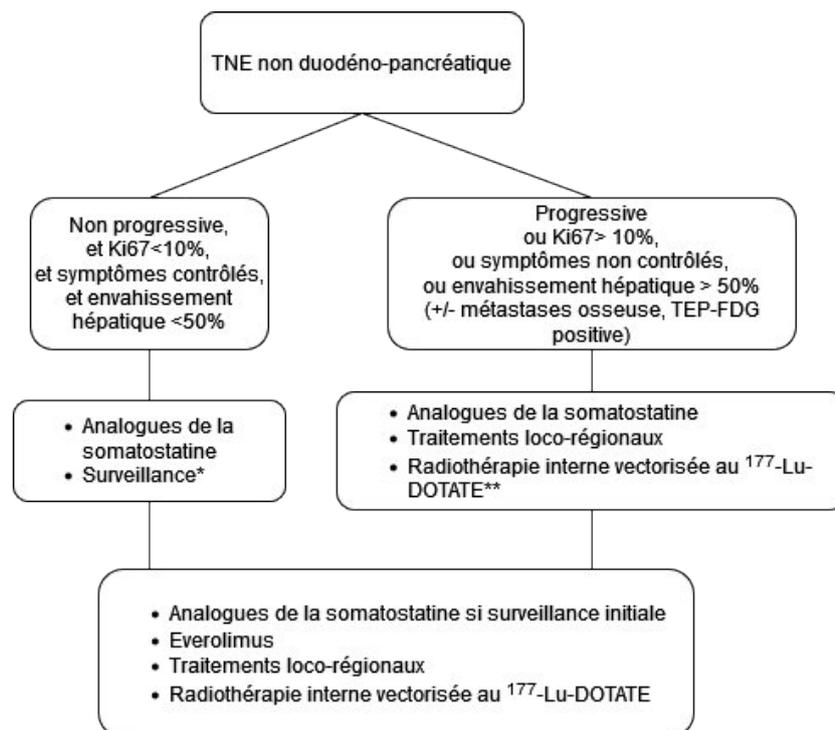


Figure 4: Algorithme de prise en charge des NNE duodéno-pancréatiques métastatiques non résecables selon le Thésaurus National de Cancérologie (mise à jour du 17/03/2020)

**En cas de maladie minime ou non mesurable, et si le risque évolutif est faible.*

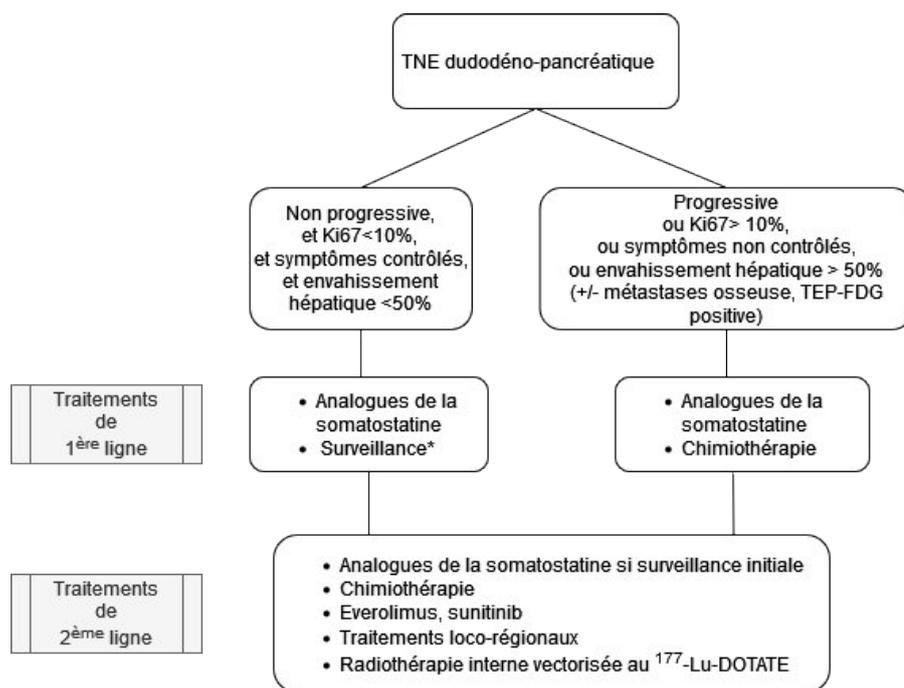


Figure 5 : Algorithme de prise en charge des NNE non duodéno-pancréatiques métastatiques non résecables selon le Thésaurus National de Cancérologie (mise à jour du 17/03/2020).

***En cas de volume tumoral élevé (notamment extra-hépatique) ou de symptômes non contrôlés, en association avec les analogues de la somatostatine.*

En cas d'échec ou dans un deuxième temps on peut recourir pour tous les patients à la chimiothérapie, les thérapies ciblées ou aux techniques de chimio-embolisation et de radio-embolisation.

Ces dernières sont choisies en fonction du degré d'atteinte hépatique : chez les patients oligo-métastatiques ou oligo-progressifs on optera pour les techniques d'ablation percutanée comme la radiofréquence. Pour les patients multimétastatiques ou ayant une progression globale des lésions malgré le traitement systémique, les techniques d'embolisation, de chimio-embolisation et de radio-embolisation sont privilégiées (28). Pour les CNE métastatiques, le traitement de première ligne repose sur la chimiothérapie essentiellement.

IV. L'IMAGERIE DES NÉOPLASIES NEUROENDOCRINES

Indispensable à chaque étape de la prise en charge de la NNE, elle joue un rôle dans la découverte, le diagnostic, la stadification lors de la réalisation du bilan d'extension, la caractérisation de la tumeur (agressivité, présence de récepteurs de la somatostatine), le bilan pré-thérapeutique, le contrôle de l'efficacité du traitement et la surveillance.

1. Aspect des métastases hépatiques de NNE en imagerie conventionnelle

En tomodensitométrie, les métastases hépatiques neuroendocrines se présentent principalement sous la forme de nodules hépatiques fortement artérialisés. Ce rehaussement artériel typique et intense peut persister ou apparaître aux temps portal et tardif. Il peut également se laver au temps portal ou tardif. Le wash-out portal ou tardif est plus fréquemment retrouvé pour les métastases hépatiques d'origine grêlique (39,40).

Les métastases de NNE peuvent aussi prendre un aspect pseudo-kystique.

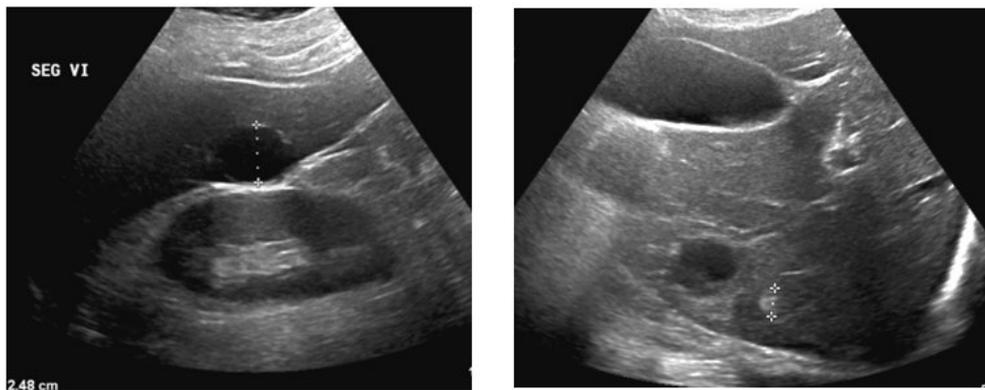


Figure 6 : Echographie hépatique d'un patient de 59 ans atteint d'une NNE d'origine pancréatique de grade 2.

Visualisation de deux métastases d'aspects différents, une sous la forme de nodule hyperéchogène, l'autre sous la forme d'une lésion anéchogène à paroi épaisse avec renforcement postérieur pseudo-kystique.

En échographie, les métastases hépatiques peuvent prendre toutes les formes, hypoéchogène, isoéchogène ou hyperéchogène, homogènes ou hétérogènes et parfois avec un centre kystique. Les lésions d'aspect hétérogène ou à centre kystique sont plus spécifiques d'une origine neuroendocrine des métastases (41).

Leur hypervascularisation est mise en avant lors de l'utilisation du doppler couleur ou en échographie de contraste.

L'utilisation de l'échographie de contraste est plus sensible et plus spécifique que l'échographie en mode B mais est moins utilisée en routine (42).



Figure 7: Imageries d'une patiente atteinte d'une NNE d'origine pancréatique de grade 2.

TDM après injection de produit de contraste iodé au temps artériel (a) et au temps portal (b) : Plusieurs métastases réhaussées au temps artériel. Deux d'entre elles (hépatique droite et segment II) ont un centre non réhaussé en rapport avec une composante fibreuse. Persistance d'une prise de contraste périphérique au temps portal. Echographie hépatique (c) : Aspect hyperéchogène à contours flous des métastases.

En IRM, elles apparaissent en hyposignal ou isosignal T1, en hypersignal T2 franc ou intermédiaire et sont en restriction de diffusion. Après injection de gadolinium, elles présentent typiquement un rehaussement artériel intense, qui peut persister ou se laver au temps portal ou tardif.

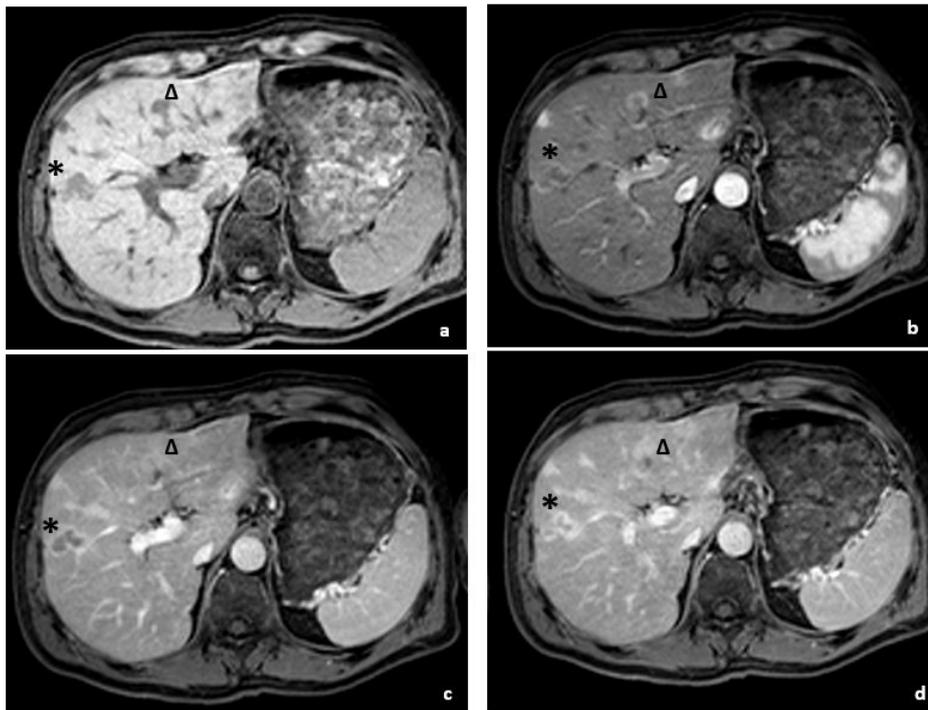


Figure 8 : IRM hépatique multiphasique d'un patient de 54 ans, NNE d'origine pancréatique de grade 3.

Séquences T1 sans injection (a) puis après injection de gadolinium aux temps artériel (b), portal (c) et tardif (d).

(*) Métastase hépatique à cheval des segments V et VIII, polylobée, en hyposignal T1, présentant un rehaussement des parois au temps artériel, persistant au temps portal et au temps tardif.

(Δ) Métastase hépatique à cheval des segments IV et III, en hyposignal T1, présentant un rehaussement des parois au temps artériel, un rehaussement complet modéré au temps portal puis un rehaussement du parenchyme adjacent au temps tardif.

Les principaux diagnostics différentiels sont les lésions kystiques, les hémangiomes et les tumeurs hépatocytaires bénignes.

Les kystes apparaissent en TDM comme des lésions bien délimitées, de densité liquidienne, non réhaussées. Parfois de petite taille et donc de caractérisation incertaine en TDM, ils sont explorés en IRM où ils apparaissent en fort hypersignal T2, en hyposignal T1, sans restriction de la diffusion ni rehaussement après injection.

Les hémangiomes sont spontanément hypodenses et artérialisés après injection en TDM. En IRM ils sont en fort hypersignal T2, en hyposignal T1, sans restriction de la diffusion et présentent une prise de contraste artérielle périphérique et nodulaire centripète. Certains de petites tailles sont réhaussés de façon homogène et rapide.

Les tumeurs hépatocytaires bénignes comprennent l'hyperplasie nodulaire focale et l'adénome hépatique.

L'hyperplasie nodulaire focale est une lésion en hyposignal T2 avec une cicatrice centrale en hypersignal ou isosignal T2, réhaussée de façon centrifuge dès le temps artériel épargnant la cicatrice centrale qui elle est réhaussée plus tardivement. En TDM elle présente les mêmes caractéristiques de rehaussement

L'adénome hépatique peut présenter plusieurs aspects différents, pouvant notamment être fortement artérialisé, avec une prise de contraste persistante aux autres temps d'acquisition. Ces lésions peuvent être différenciées des métastases en IRM par l'utilisation d'un produit de contraste hépatobiliaire. Ces produits de contrastes sont éliminés par les cellules hépatocytaires qui composent les tumeurs hépatocytaires mais dont les métastases sont dénuées.

2. Détection et diagnostic

Les NNE sont parfois découvertes fortuitement ou devant un tableau clinique non spécifique en imagerie conventionnelle, principalement en tomodensitométrie, mais parfois aussi en échographie lors de la présence de métastases hépatiques.

Les lésions neuroendocrines sont richement artérialisées et c'est sur cette caractéristique que s'appuie principalement l'imagerie pour leur détection et leur diagnostic.

3. Bilan d'extension ou bilan pré-thérapeutique

Il comprend l'exploration de la tumeur primitive (dimensions, extension locale, rapports anatomiques ...) et la recherche de localisations secondaires pour établir le stade TNM. Il permet aussi la recherche de variantes anatomiques ou de contre-indications à certains traitements,

gestes ou interventions. Il s'agit parfois de la première évaluation radiologique de la néoplasie, notamment lorsque le diagnostic initial de la NNE a été réalisé sur des prélèvements histologiques ou lorsque le protocole d'imagerie initial n'était pas optimal.

En imagerie conventionnelle, il s'effectue dans un premier temps par la réalisation d'une tomodensitométrie abdomino-pelvienne.

La TDM permet une acquisition rapide des images avec une bonne résolution spatiale et temporelle (20–200 μm ; dimension du voxel $<1\text{ mm}$). Lors d'un examen, plusieurs hélices sont réalisées après injection de produit de contraste iodé : au temps artériel (30 secondes) et au temps portal (90 secondes) obligatoirement, et parfois plus tardivement. Cette acquisition multiphasique permet d'améliorer la sensibilité de la TDM pour la détection des métastases hépatiques.

Les reconstructions multi-planaires et en intensité maximale de projection (Mip) sont des outils particulièrement utiles pour le bilan préopératoire et notamment pour l'évaluation des rapports anatomiques et vasculaires (39,40,43).

Une hélice tomodensitométrique sur le thorax pourra être réalisée si la tumeur est métastatique, localement avancée (T4 ou N1) ou si le primitif est inconnu.

Dans un second temps, une IRM hépatique est réalisée car sa sensibilité est supérieure à celle de la TDM pour la détection des métastases hépatiques (44,45). Elle permet également de caractériser les lésions et d'aider à éliminer les diagnostics différentiels.

Elle possède une résolution spatiale élevée (10–500 μm ; pixel/ voxel dimension $>1\text{ mm}$), un excellent contraste tissulaire et est non irradiante.

Le protocole classiquement réalisé et recommandé pour l'IRM comporte une acquisition T2 FS (T2 Fat sat) qui est une séquence T2 avec suppression du signal de la graisse, une séquence de Diffusion à b élevé avec cartographie ADC, une séquence T1 sans puis après injection de gadolinium aux temps artériels, portal et tardif. Cette acquisition multiphasique après injection de gadolinium permet d'augmenter le taux de détection car 15% des métastases sont en iso-signal T1 et T2 (46).

Les séquences de diffusion sont les plus sensibles avec une sensibilité à 71-71,6 %, versus 47.5-55.6% et 48.1-55.6% pour les séquences T2 Fat Sat et multiphasiques respectivement (44). Elles sont également plus sensibles pour les métastases de taille inférieure à 1 cm (47).

La spécificité des séquences de diffusion, T2 Fat Sat et multiphasiques oscille entre 88,9 et 100% sans différence significative entre elles (44).

Une IRM corps entier peut être proposée chez les patients métastatiques au niveau hépatique afin de rechercher d'autres localisations secondaires, osseuses ou péritonéales (47).

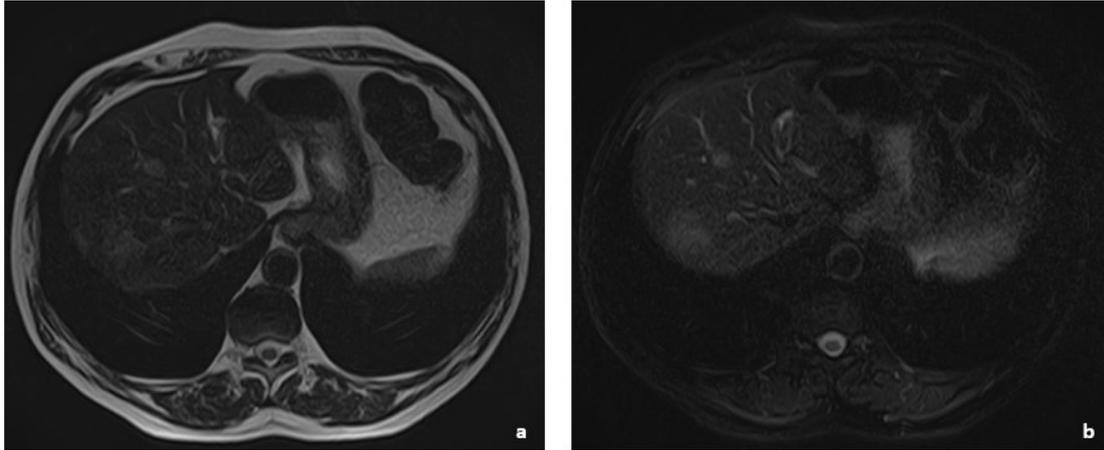


Figure 9 : IRM hépatique d'un patient de 78 ans, atteint d'une NNE d'origine grêlique de grade 1. Séquences T2 sans (a) et avec suppression du signal de la graisse (b) : on visualise mieux les métastases hépatiques en hypersignal sur la séquence T2FS (b) que sur la séquence T2 (a).

Les performances de détection de l'IRM sont globalement similaires à celles de la tomographie par émission de positons (TEP) au ^{68}Ga -DOTA (respectivement 91% vs. 92%) et sont supérieures pour la détection des métastases hépatiques (respectivement 99% vs. 92%) et des métastases osseuses (respectivement 96% vs. 82%) (48).

4. Evolution et surveillance

Les imageries de suivi sont essentielles dans la prise en charge de ces patients. Elles permettent l'évaluation de la réponse thérapeutique mais aussi la recherche de récurrence. En effet, malgré la résection ou la destruction des métastases et les thérapies systémiques, il existe des lésions microscopiques non évaluables en imagerie retrouvées dans les pièces d'exérèse (49) qui vont être responsable d'une récurrence métastatique.

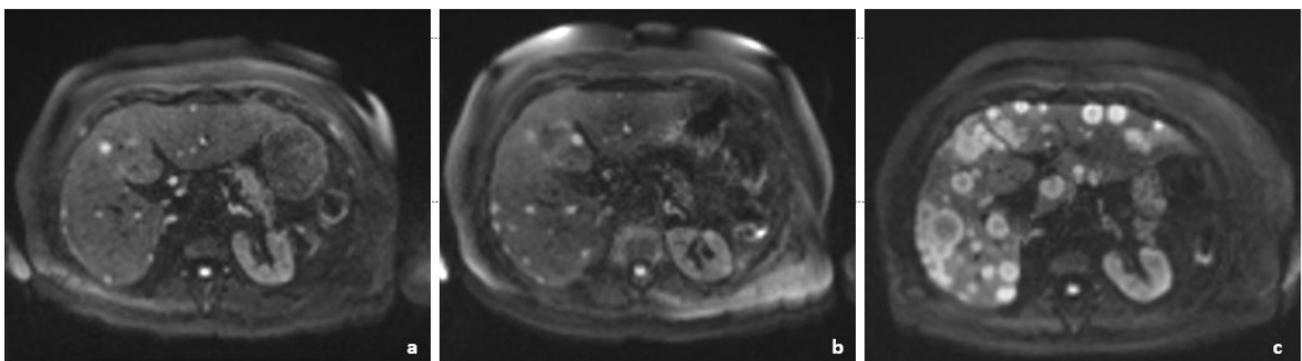


Figure 10 : IRM hépatique en séquence de diffusion b800 d'une patiente atteinte d'une NNE d'origine grêlique de grade 1. Evolution des métastases à 3 ans (a), 3 ans et demi (b) et 6 ans (c) du diagnostic.

L'évaluation de l'évolution tumorale en TDM et en IRM repose sur les critères du Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1. 1 (RECIST 1.1) (50).

Avant traitement, des lésions cibles sont choisies, au maximum de 5 par patient et de 2 par organe. Ces lésions doivent au moins mesurer 1 cm de grand diamètre pour les nodules et masses ou 1,5 cm de petit diamètre pour les ganglions. La somme des plus grands diamètres de ces lésions cibles est calculée et sert de référence. Les autres lésions tumorales sont dites non cibles.

La réponse tumorale au traitement est évaluée par comparaison à l'examen réalisé à l'initiation du traitement.

La progression tumorale est évaluée par comparaison à l'examen d'imagerie ayant eu la meilleure réponse le nadir, ou à défaut à l'examen initial.

Il existe plusieurs types de réponses différentes :

- Réponse complète, lorsqu'il existe une disparition de toutes les lésions.
- Réponse partielle, lorsque la diminution de la somme des lésions cibles est d'au moins 30%.
- Progression, lorsque l'augmentation de la somme des lésions cibles est supérieure à 20% ou lorsque de nouvelles lésions sont apparues.
- Stabilité, si ni en réponse partielle ni en progression.

Pour les NNE on distingue un 5^{ème} type de réponse, la progression lente, qui est arbitrairement définie par une augmentation de la somme des lésions cibles $\leq 20\%$ en 12 mois (43).

Le suivi du patient est organisé selon s'il y a eu une prise en charge chirurgicale des métastases :

- Pour les patients ayant bénéficié d'une chirurgie des métastases hépatiques, une IRM avec diffusion ou une tomodensitométrie multiphasique doit être réalisée à 3 mois puis tous les 3 à 6 mois. Les intervalles de surveillance peuvent être raccourcis en cas de suspicion clinique et/ou biologique de récurrence tumorale.
- Pour les patients avec métastases hépatiques non réséquées, l'imagerie doit être réalisée à 3 mois puis tous les 3-6 mois. L'intervalle de surveillance peut être allongé à 6-12 mois si la maladie est stable.

5. Place de l'imagerie nucléaire

La réalisation d'une imagerie nucléaire régulière lorsque la première a été positive n'a pas d'intérêt démontré, elle est cependant recommandée par l'ENETS tous les 1 à 2 ans et dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive mis à jour le 17/03/2020.

a. Imagerie des récepteurs de la somatostatine (SST)

Le ciblage des récepteurs de la somatostatine est possible en tomographie par émission de positons (TEP) avec l'utilisation d'analogues de la somatostatine couplés à des émetteurs de positons (Gallium 68 et Cuivre 64 notamment). Classiquement, on utilise des agonistes de la somatostatine marqués au ⁶⁸Ga associé à un Dota peptide parmi le DOTATOC (Tyr3-octreotide), DOTATATE (Tyr3-octreotate) ou DOTANOC (Nal3-octréotide). Sa sensibilité est supérieure à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan) (40,51) .

Sa réalisation est recommandée chez tous les patients atteints d'une TNE métastatique ou à risque de métastase pour la recherche de localisations secondaires.

Elle est aussi réalisée pour évaluer l'expression tumorale des récepteurs à la somatostatine et éventuellement poser l'indication d'une radiothérapie interne vectorisée.

Elle n'est pas recommandée pour les CNE.

b. TEP au ¹⁸Fluorodéoxyglucose (FDG)

On associe la fixation du FDG à un métabolisme et une agressivité tumorale élevés. Pour les NNE, cette fixation est aussi corrélée à un grade tumoral plus élevé et à un pronostic moins bon indépendamment du grade (52).

Elle peut être réalisée pour toutes les NNE, quel que soit le grade tumoral ou l'intensité de l'expression des récepteurs à la somatostatine. On la réalise notamment pour le bilan d'extension des CNE et pour les TNE ayant une imagerie aux récepteurs à la somatostatine négative car la TEP-FDG possède une meilleure résolution spatiale.

c. TEP à la ¹⁸Fluorodihydroxyphenylalanine (FDOPA)

Elle a un intérêt particulier pour les TNE à fort métabolisme des acides aminés qui se développent principalement aux dépens de l'intestin grêle, pour leur bilan initial , d'extension ou post-opératoire (53).

V. ORGANISATION DE LA PRISE EN CHARGE DES NNE

L'encadrement structuré de la prise en charge des patients atteints de NNE a pour objectif de permettre l'équité, la qualité et la personnalisation des soins.

1. Rôles du groupe d'étude des tumeurs endocrines

Le groupe d'étude des tumeurs endocrines (GTE) est une société savante créée en 2002 dans le but d'étudier les tumeurs neuroendocrines.

Ont été créés par son initiative, une base de données de santé de patients porteurs de NNE et différents réseaux consacrés à la prise en charge des tumeurs neuroendocrines.

a. Base de données du GTE

Elle a pour objectif de centraliser les données des patients atteints de NNE pour analyser leur fréquence et leur répartition au niveau national, de déterminer les caractéristiques cliniques, biologiques, anatomopathologiques et radiologiques, leur pronostic vital, et d'évaluer en vie réelle l'efficacité et la tolérance des traitements mis en œuvre pour traiter les patients. Elle a aussi pour objectif de faciliter l'élaboration de protocoles de recherche destinés à améliorer la prise en charge médicale.

Ces données sont entre autres recueillies et anonymisées depuis les fiches RCP soumises, avec l'accord du patient.

b. Réseau ENDOCAN-RENATEN

Le réseau national de référence pour la prise en charge des Tumeurs neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires ENDOCAN-RENATEN a été créé en 2009 et est labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa). Il comprend 4 centres coordonnateurs (Villejuif IGR, Lyon HCL, Beaujon APHP et Marseille IPC) et 23 centres de compétences régionaux. Les patients en Normandie sont présentés dans les centres de compétences du CHU de Caen et du CHU de Rouen.

Plusieurs missions lui sont confiées :

- Donner un accès à une expertise médicale avec :
 - L'organisation et l'encadrement de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) RENATEN régionales spécialisées dans la prise en charge des NNE.
 - La possibilité au recours de RCP RENATEN nationales.
 - L'accès à une expertise anatomopathologique via le réseau TENpath.
- L'élaboration et l'actualisation de recommandations.
- L'observation et l'enregistrement de données sur la base du GTE.
- La formation de professionnels de santé experts.
- L'élaboration et la promotion des protocoles de recherche et d'études des NNE.
- L'information du patient, notamment via l'espace patient de leur site internet qui permet de rechercher une consultation spécialisée dans leur région, d'avoir accès à leur dossier personnel, pouvoir s'informer sur leur pathologie ou entrer en contact avec les associations patients.

2. Constitution du dossier communicant de cancérologie

Pour chaque patient est constitué un dossier communicant de cancérologie (DCC). Il se compose d'un socle de documents utiles au parcours oncologique qui ont été définis en concertation pluriprofessionnelle et qui sont applicables à l'ensemble du territoire national. Les informations qui le composent doivent être actualisées et peuvent être complétées d'informations propres aux besoins locaux. Son objectif est de mettre à disposition ces informations au patient et aux différents professionnels hospitaliers ou libéraux identifiés dans le parcours oncologique du patient.

Au DCC peuvent être adjoints d'autres documents utiles à la prise en charge optimale du patient comme le programme personnalisé de soins qui intègre les traitements et les soins de support auxquels a adhéré le patient, les comptes rendus de génétique moléculaire ou la participation à un essai clinique.

VI. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Les NNE forment donc un groupe de néoplasies hétérogène, de par leur localisation primitive, leur histologie, leur agressivité, leur caractère sécrétant et leur évolution. Les localisations primitives digestives sont les plus fréquentes et une importante proportion de patients sont métastatiques au niveau hépatique. La recherche et le traitement des métastases hépatiques est une composante importante de la prise en charge globale de la NNE.

En imagerie, la recherche, l'évaluation, et la surveillance de ces métastases hépatiques s'appuie notamment sur leur nombre et sur leur évolution.

L'objectif principal de notre étude est d'étudier les performances de l'IRM et de la TDM pour la détection des métastases hépatiques de NNE d'origine digestive.

L'objectif secondaire est d'analyser les mesures des tailles des métastases hépatiques de NNE d'origine digestive.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Rouen sur les patients présentés en RCP Renaten entre Janvier 2016 et Décembre 2021 inclus.

Les données concernant le patient ont été récupérées dans la base de données informatiques du CHU de Rouen CDP2 : Customer Data Platform2.

Les imageries IRM et TDM ont été consultées sur la base de données informatiques PACS: Picture Archiving and Communication System.

I. POPULATION

Les critères d'inclusion des patients dans notre étude sont :

- Avoir été présenté en RCP Renaten entre Janvier 2016 et Décembre 2021.
- Être atteint d'une néoplasie neuroendocrine d'origine digestive prouvée histologiquement.
- Avoir au moins une imagerie TDM abdomino-pelvienne et une imagerie IRM hépatique disponibles sur le PACS, dont le délai entre les 2 est de moins de 3 mois, et qui sont réalisées comme suivant :
 - Une TDM après injection de produit de contraste iodé aux temps artériel et portal.
 - Une IRM hépatique avec injection de produit de contraste gadoliné :
 - séquence pondérée en T2 axiale avec saturation de la graisse.
 - Séquence de diffusion axiale (b400-b800) avec cartographie ADC.
 - Séquence pondérée en T1 axiale sans puis après injection de gadolinium au temps artériel et au temps portal.

Les critères d'exclusion des patients sont :

- Patient n'ayant pas de métastase hépatique ou dont le statut métastatique n'est pas connu (information non disponible sur le compte-rendu de RCP, les comptes-rendus d'imagerie ou sur CDP2).
- Patient dont les métastases hépatiques ne sont pas retrouvées sur les imageries à disposition (imageries antérieures à l'apparition de métastases, métastases réséquées).
- Patient ayant une NNE d'origine extra-digestive.
- Patient n'ayant pas au moins une IRM et une TDM respectant le protocole décrit ci-dessus ou dont l'intervalle entre les 2 examens est supérieur à 3 mois.

Pour l'analyse du nombre de lésions hépatiques détectées selon les modalités, ont aussi été exclus les patients :

- Avec une atteinte hépatique majeure ne permettant pas le décompte des lésions
- N'ayant que des lésions hépatiques coalescentes non dissociables.

Pour l'analyse des mesures de lésions hépatiques selon les modalités, ont aussi été exclus les patients :

- N'ayant pas de lésion > 5 mm.
- N'ayant que des lésions hépatiques non mesurables (coalescentes ou à contours flous).
- N'ayant aucune lésion visible sur chaque séquence.

Pour chaque patient, nous avons formé au moins un couple d'imagerie TDM-IRM composé d'une TDM et d'une IRM avec moins de 3 mois d'intervalle entre les 2. Pour les patients non évolutifs ou avec peu de suivi disponible en imagerie, nous avons formé un couple TDM-IRM. Pour les patients indiscutablement évolutifs et avec plusieurs années de suivi en imagerie, nous avons formé 2 ou 3 couples TDM-IRM.

II. RECUEIL DES DONNÉES DE POPULATION

Nous avons recueilli sur CDP2 les informations liées au sexe, l'âge au diagnostic, le site de la tumeur primitive, le grade tumoral, le caractère synchrone ou métachrone des métastases hépatiques et les traitements et interventions du patient.

Le grade tumoral était retrouvé sur le compte rendu de RCP Renaten ou le compte-rendu anatomopathologique. Nous avons relevé le grade tumoral réalisé sur une métastase hépatique lorsque cette information était disponible. A défaut, nous avons relevé celui réalisé sur la tumeur primitive.

Le caractère synchrone ou métachrone des métastases était relevé depuis les comptes-rendus du patient et à défaut sur l'imagerie au diagnostic lorsque celle-ci était à notre disposition.

Les traitements recueillis sont l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive ou des métastases hépatiques, chimio-embolisation, radiofréquence, analogue de la somatostatine, chimiothérapie ou thérapie ciblée.

III. RECUEIL DES DONNÉES D'IMAGERIES

L'analyse des images a été réalisée par un radiologue junior (4 ans de radiologie générale) en aveugle du compte-rendu d'imagerie.

Nous avons considéré une lésion hépatique comme métastase lorsqu'elle présentait les caractères sémiologiques connus, à savoir en TDM un rehaussement artériel ou portal, et en IRM une artérialisation ou un rehaussement portal, un hypersignal T2 franc ou intermédiaire, un

hyposignal ou isosignal T1, et une restriction de diffusion sur la cartographie ADC ou hypersignal diffusion b800 si la lésion était de petite taille.

Les lésions qui présentaient une sémiologie typique de kyste, d'hémangiome ou de lésion hépatocytaire ont été exclues.

Nous avons décompté les lésions hépatiques d'allure métastatique lors de deux temps de lecture d'imagerie :

- Une lecture de tous les examens IRM sélectionnés avec analyse des séquences sans injection de gadolinium T2 Fat Sat et Diffusion couplée à la cartographie ADC, puis des séquences T1 avec injection aux temps artériel et portal.
- Une lecture de tous les examens TDM sélectionnés avec analyse des acquisitions TDM après injection de produit de contraste iodé aux temps artériel et portal.

Pour chacune de ces séquences IRM et TDM, le nombre de métastases hépatiques est décompté selon la localisation au foie droit ou au foie gauche.

Nous avons mesuré les lésions hépatiques d'allure métastatique en relevant leur plus grand diamètre dans le plan axial strict sur les séquences IRM T2 Fat Sat, Diffusion b800, T1 après injection de gadolinium aux temps artériel et portal et en TDM après injection de produit de contraste iodé au temps artériel et portal. Les lésions doivent mesurer au moins 5 mm et jusqu'à 5 lésions sont mesurées pour chaque patient, en priorisant les plus volumineuses.

IV. ANALYSE STATISTIQUE

Les données qualitatives sont représentées par des pourcentages et des valeurs absolues.

Les valeurs quantitatives sont représentées par les moyennes et médianes.

Les différences en IRM et TDM du nombre de métastases et des mesures de taille des métastases sont analysées en utilisant le test de Wilcoxon et le test t de Student, avec une p-value < 0,05 considérée comme significative.

Les tests statistiques sont réalisés avec le logiciel R dans sa version 4.1.2, qui est un logiciel statistique en accès libre sur le site www.r-project.org.

RESULTATS

I. POPULATION

47 patients ont été inclus dans notre étude. L'échantillon est constitué de 27 hommes et de 20 femmes. La moyenne d'âge au diagnostic est de 56,5 ans pour une médiane à 57 ans, avec des âges extrêmes de 84 ans et 21 ans.

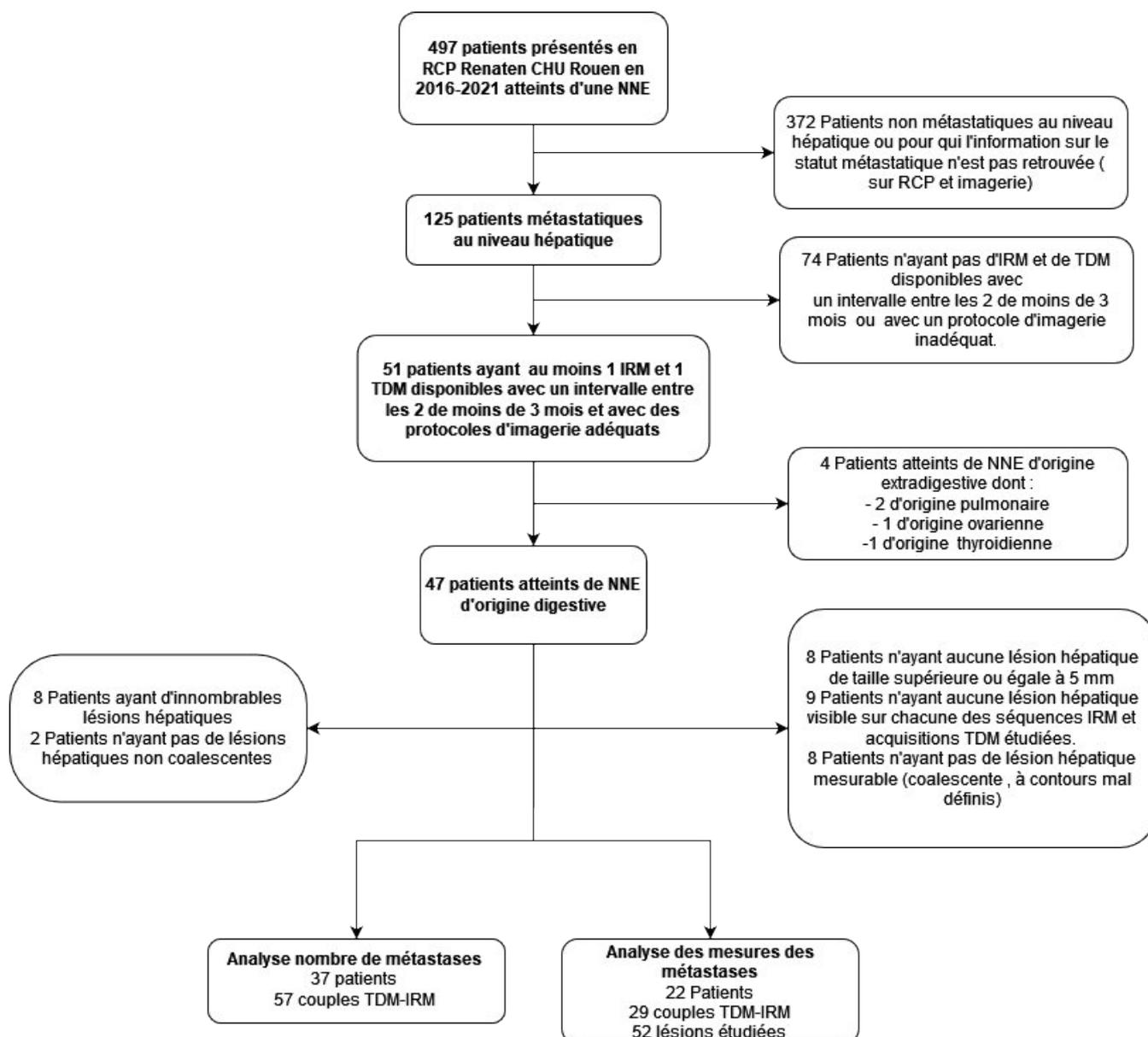


Figure 11: Flow-chart de la sélection des patients.

Le grêle et le pancréas sont les localisations primitives les plus fréquentes, concernant 53% (25 patients) et 39% (18 patients) des patients respectivement. Deux patients avaient une atteinte primitive gastrique, un patient avait une atteinte primitive rectale et un patient avait une atteinte primitive œsophagienne.

Les grades tumoraux les plus représentés sont le grade 1 à 38% et le grade 2 à 32% respectivement. Le grade 3 concerne 6% des patients. Ces grades tumoraux ont été obtenus par l'analyse anatomopathologique de prélèvements provenant de la tumeur primitive pour 47% des patients ou d'une métastase hépatique pour 32% des patients. Le site du prélèvement sur lequel a été réalisé le grade n'a pas été retrouvé chez 21% des patients.

Pour 66% des patients, des métastases sont présentes au diagnostic et dites synchrones. Pour 28% des patients, ces métastases apparaissent après le diagnostic.

Grade tumoral	n	Métastases	n	Site du prélèvement anatomopathologique pour la réalisation du grade tumoral	n
G1	18	Synchrones	31	Tumeur primitive	22
G2	15	Métachrones	13	Métastases hépatique	15
G3	3	NC	3	NC	10
NC	11				

Tableau 3: Données descriptives de la population de l'échantillon

n = nombre de patient.

NC : donnée non connue

Concernant les traitements systémiques dont ont bénéficié les patients, 79% (37 patients) ont eu un traitement par analogue de la somatostatine, 30% (14 patients) ont été traités par chimiothérapie et 30% (14 patients) ont eu un traitement par thérapie ciblée. Sur les 47 patients, 5 n'ont pas bénéficié de traitement systémique.

Concernant les traitements loco-régionaux, 57% (27 patients) ont bénéficié d'une exérèse de la tumeur primitive, 17% (8 patients) ont bénéficié d'une ablation chirurgicale de métastase hépatique (métastasectomie, segmentectomie ou hépatectomie), 32% (15 patients) ont bénéficié d'au moins une séance de chimio-embolisation et 4% (2 patients) ont bénéficié de séances de radiofréquence.

Aucun patient n'avait bénéficié d'une transplantation hépatique.

II. ANALYSE DU NOMBRE DE MÉTASTASES DÉTECTÉES

Nous avons analysé 57 couples TDM-IRM issus de 37 patients. L'intervalle moyen entre chaque examen TDM et IRM est de 30 +/- 28 (σ) jours.

1. Selon la technique IRM et TDM

En IRM, 864 métastases hépatiques ont été détectées, soit 15,2 métastases en moyenne pour chaque IRM étudiée. Seules 3 lésions hépatiques étaient non visibles en diffusion et ont été considérées métastatiques car évolutives. Elles étaient visibles uniquement après injection de gadolinium aux temps artériel et portal, et n'étaient pas visible en TDM.

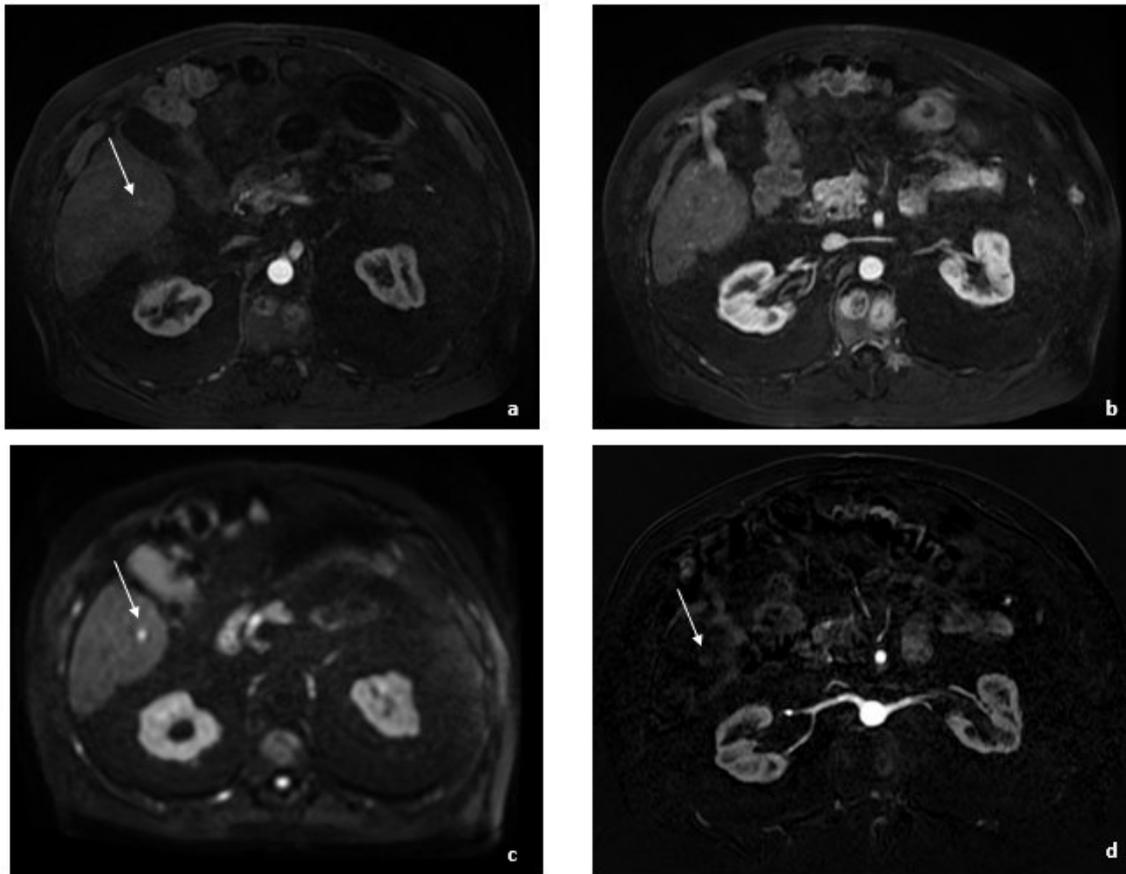


Figure 12: IRM hépatique d'un patient de 65 ans atteint d'une NNE d'origine grêlique.
 Lésion (flèche blanche) de petite taille visible sur la séquence diffusion b800 (c).
 Rehaussement artériel faible, à peine visible sur la phase 1 artérielle (a) non visible sur la phase 2 artérielle mais visible sur les images de soustraction en phase 2 artérielle (d).

En TDM, 314 métastases ont été détectées, soit 5,5 métastases en moyenne pour chaque TDM étudiée.

313 d'entre elles étaient visibles au temps artériel. Cette seule lésion visible uniquement au temps portal, était réhaussée au temps artériel sur des séquences IRM multiphasique.

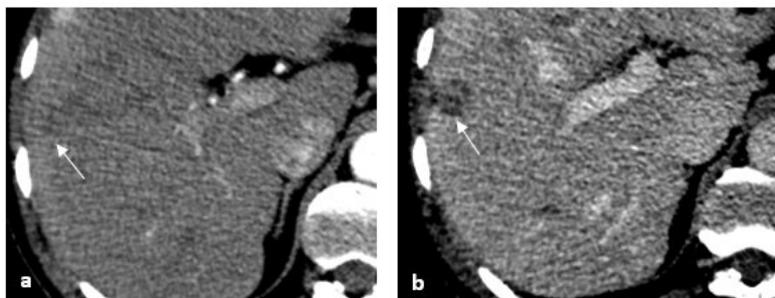


Figure 13 : TDM après injection de produit de contraste iodé au temps artériel (a) et portal (b) chez un patient de 58 ans atteint d'une NNE d'origine pancréatique de grade 2.
 Métastase non visible au temps artériel, réhaussée partiellement au temps portal.

Plus de lésions ont été détectées en IRM en comparaison à la TDM : La TDM a détecté 36% du total des métastases détectées, en considérant que toutes les métastases vues en TDM sont vues en IRM.

	n total	n moyen par couple TDM-IRM
Total IRM	864	15,2
IRM T2FS	528	9,3
IRM Diffusion	861	15,1
IRM artériel	456	8
IRM portal	231	4
Total TDM	314	5,5
TDM artériel	313	5,5
TDM portal	215	3,8

Tableau 4: Nombre de métastases hépatiques qui ont été détectées sur l'ensemble du foie.
Valeurs arrondies au dixième.

2. Selon la localisation hépatique droite ou hépatique gauche

En IRM on observe plus de métastases au foie droit (54% des lésions totales) qu'au foie gauche (46% des lésions totales).

En TDM, on n'observe pas de différence de répartition des métastases entre le foie gauche et le foie droit.

	n foie droit	n foie gauche
Total IRM	466	398
IRM T2FS	301	227
IRM Diffusion	463	398
IRM artériel	249	207
IRM portal	137	94
Total TDM	163	151
TDM artériel	163	150
TDM portal	118	97

Tableau 5 : Nombre de métastases hépatiques détectées au foie droit et au foie gauche

	n par couple TDM-IRM au foie droit	n par couple TDM-IRM au foie gauche
Total IRM	8,2	7,0
IRM T2FS	5,3	4,0
IRM Diffusion	8,1	7,0
IRM artériel	4,4	3,6
IRM portal	2,4	1,6
Total TDM	2,9	2,6
TDM artériel	2,9	2,6
TDM portal	2,1	1,7

Tableau 6: Nombre moyen de métastases hépatiques détectées au foie droit et au foie gauche par couple TDM-IRM. Valeurs arrondies au dixième.

3. Selon la localisation hépatique et les séquences ou les temps d'injection.

a. Foie droit et foie gauche

En IRM, les performances de détection de l'IRM de diffusion sont significativement supérieures à celles des autres séquences IRM et TDM au foie droit comme au foie gauche ($p < .001$).

Pour chaque couple TDM-IRM analysé, cette différence de détection avec l'IRM diffusion est de 5,8 métastases en IRM T2FS, 7,1 métastases en IRM au temps artériel, et 9,6 métastases en TDM au temps artériel.

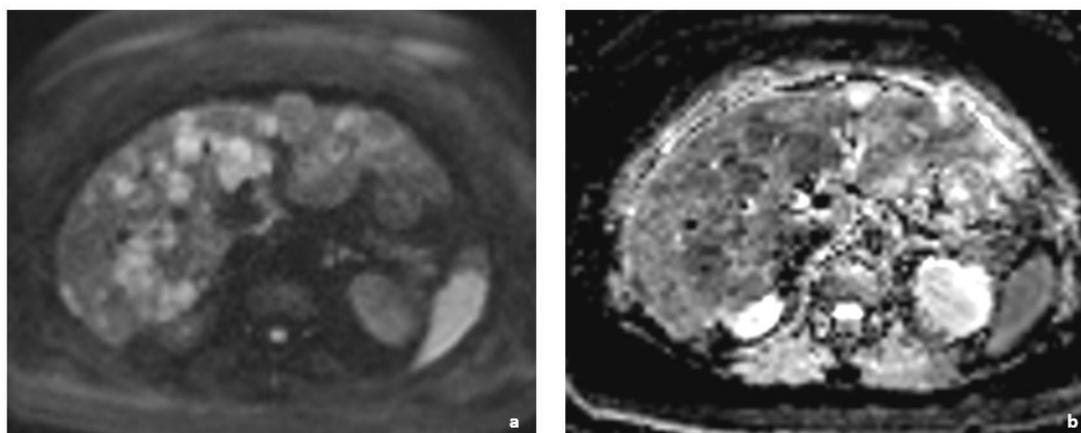


Figure 14: IRM hépatique d'un patient de 62 ans atteint d'une NNE d'origine pancréatique de grade 2.

Foie multinodulaire avec métastases en hypersignal sur la séquence de diffusion b800 (a), et en restriction de diffusion sur la cartographie ADC (b).

Il n'y a pas de différence significative de détection entre l'IRM T2FS et l'IRM au temps artériel ($p = .24$ au foie droit, $p = .69$ au foie gauche).

Sur les séquences au temps portal, il n'y a pas de différence significative de détection entre l'IRM et la TDM ($p=.15$ au foie droit, $p=.68$ au foie gauche).

b. Foie droit

Sur les séquences au temps artériel, l'IRM détecte significativement plus de lésion que la TDM ($p=.01$), avec une différence 1,5 métastases par couple TDM-IRM analysé.

Il n'y a pas de différence significative de détection entre la TDM au temps artériel et l'IRM au temps portal ($p= .35$).

c. Foie gauche :

Sur les séquences au temps artériel, il n'y a pas de différence statistiquement significative de détection des métastases entre l'IRM et la TDM ($p=.41$).

La TDM au temps artériel détecte significativement plus de lésion que l'IRM au temps portal ($p= .002$).

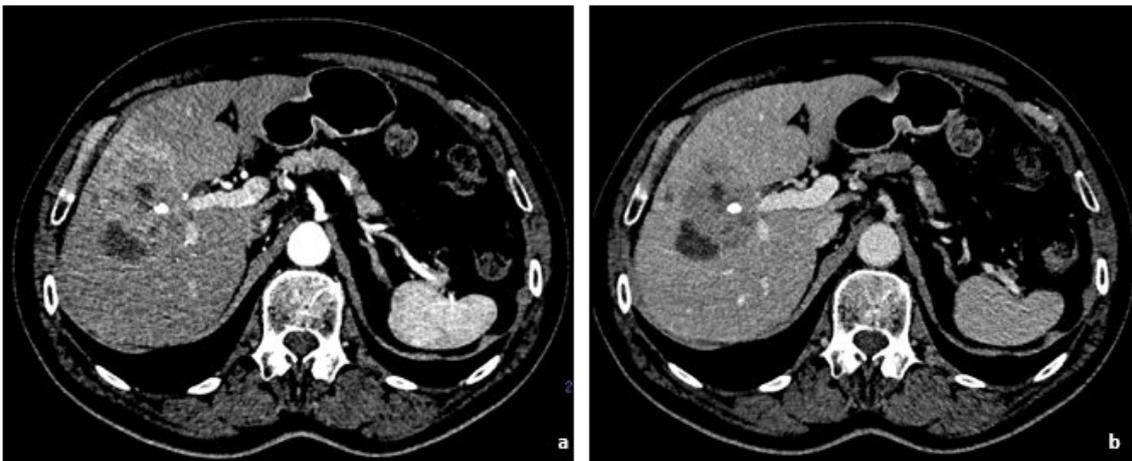


Figure 15: TDM hépatique d'un patient 79 ans atteint d'une NNE d'origine pancréatique de grade 2, à distance d'une chimio-embolisation.

Lésion hétérogène à cheval des segments V et VIII, avec une calcification centrale, une portion tissulaire réhaussée au temps artériel (a), et des portions liquidiennes en rapport avec une nécrose mieux visibles au temps portal (b).

III. ETUDE DES MESURES DE TAILLE DES MÉTASTASES HÉPATIQUES

Au total 52 lésions ont été mesurées sur 29 couples TDM-IRM provenant de 22 des patients.

L'intervalle moyen entre chaque examen des couples TDM-IRM est de $22 \pm 48(\sigma)$ jours.

En comparant Les mesures de taille des métastases par patient, les moyennes les plus élevées sont celles en IRM de diffusion et en TDM artérielle (tableau 7)

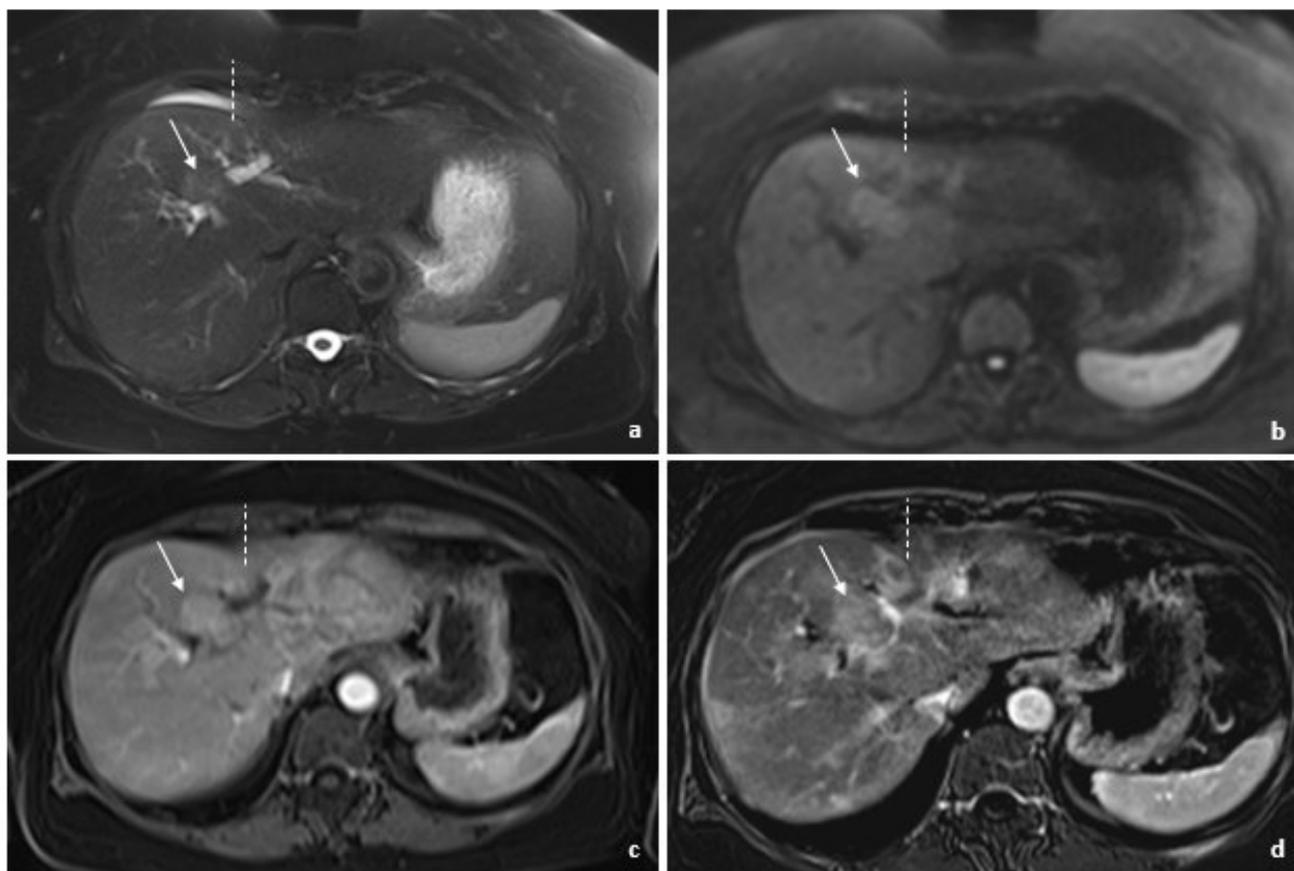


Figure 16 : IRM hépatique d'une patiente de 72 ans atteinte d'une NNE d'origine pancréatique de grade 1. (a) Séquence T2FS, (b) séquence diffusion b800, (c) Séquence T1 au temps artériel en soustraction, (d) Séquence T1 au temps portal en soustraction.

Visualisation d'une lésion du segment IV en hypersignal T2FS (flèche blanche), en hypersignal diffusion b800, réhaussée dès le temps artériel. Persistance du rehaussement au temps portal, mais la lésion est moins bien délimitée.

Visualisation d'une lésion hépatique gauche (pointillés), sur la séquence diffusion. Le rehaussement au temps artériel existe mais il est discret. Le rehaussement au temps portal est franc. Pas de visualisation sur la séquence T2FS.

	Moyenne par patient	Médiane par patient	Moyenne par lésion	Médiane par lésion
IRM T2FS	28.3	27,6	29,8	27,2
IRM Diffusion	29.2	27,4	31	26,8
IRM artériel	28.7	27,4	30,3	27,6
IRM portal	28.9	28,9	37	25,7
TDM artériel	29.9	29,1	31,6	29,4
TDM portal	29.5	27,4	31,2	28,6

Tableau 7: Données descriptives des mesures de taille de métastases en mm.

Valeurs arrondies au dixième.

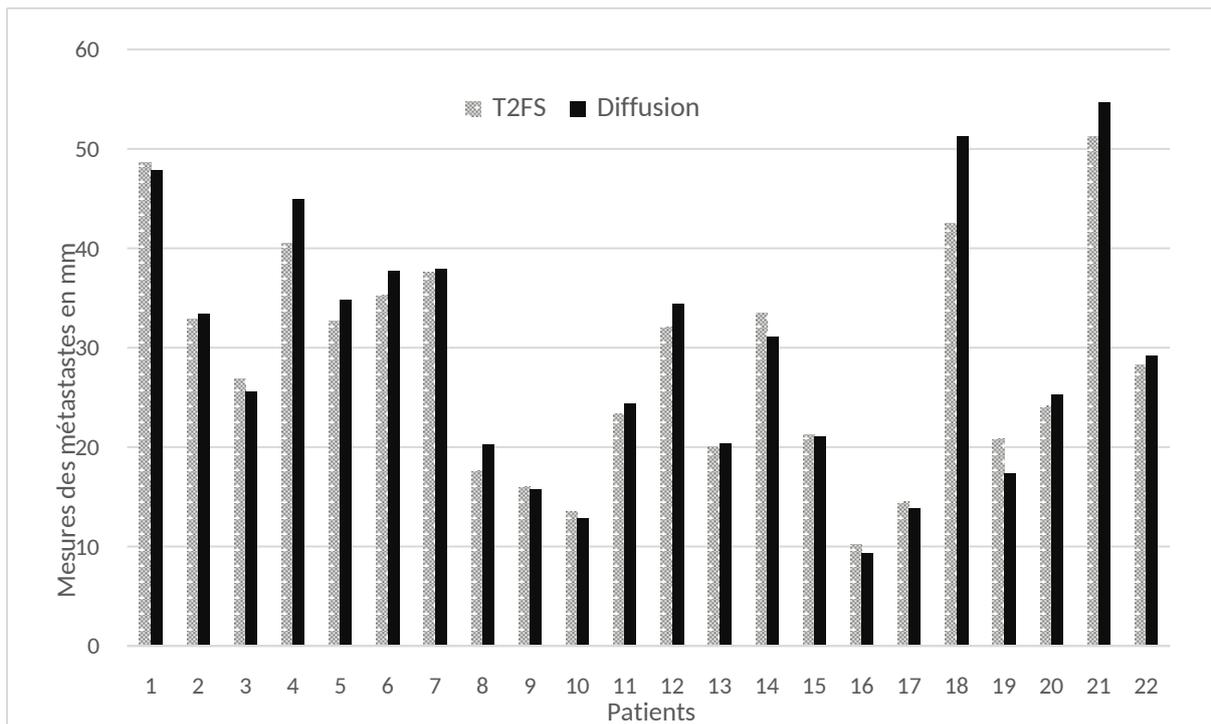


Tableau 8 : Histogramme des mesures de taille des métastases par patient en IRM T2FS et IRM Diffusion.

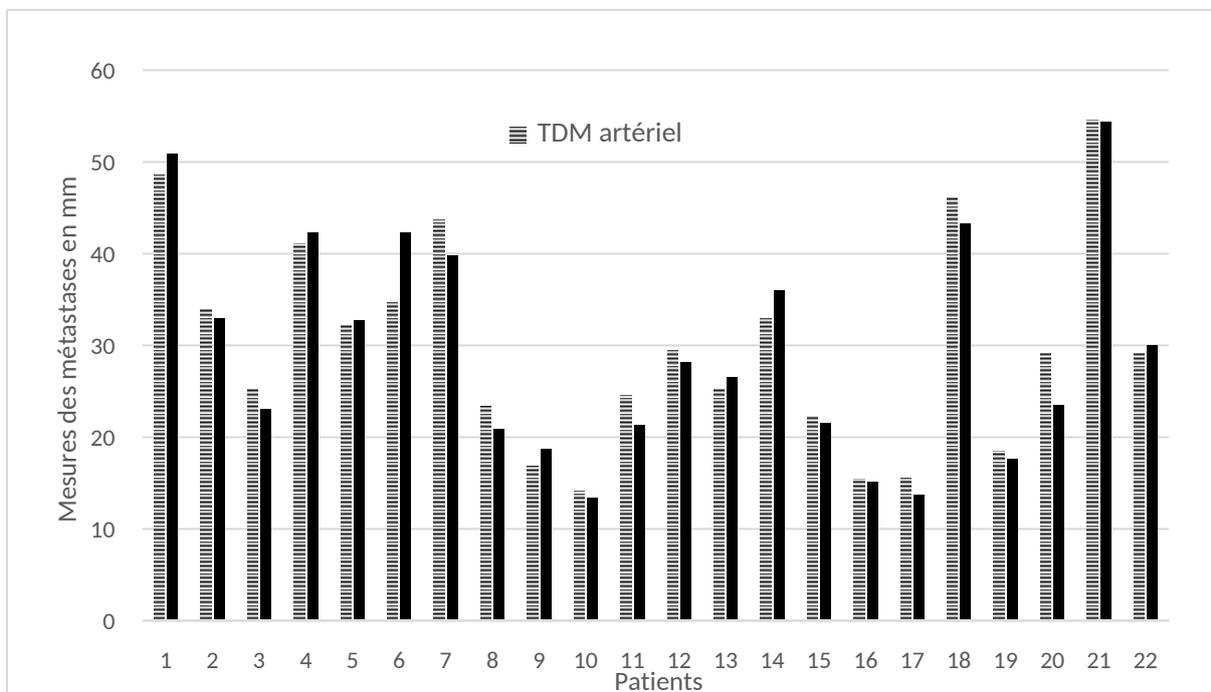


Tableau 9 : Histogramme des mesures de taille des métastases par patient en TDM artériel et TDM portal.

Après analyse par appariement des lésions entre chaque séquence, on observe une différence significative des mesures entre l'IRM diffusion et l'IRM T2FS ($p= 0.003$) et entre la TDM portale et TDM artérielle ($p=.03$).

Les mesures de métastases sont plus élevées en IRM de diffusion par rapport à l'IRM T2FS (+0.8 mm par patient) et sont plus faibles en TDM portale par rapport à la TDM artérielle (-0,5 mm par patient).

On n'observe pas de différence statistiquement significative de mesure entre les autres paires de séquences et acquisitions analysées, et notamment de l'IRM de diffusion avec l'IRM artérielle ($p= 0.94$) et de l'IRM de diffusion avec l'IRM portale ($p=0.91$).

On n'observe pas non plus de supériorité significative des mesures en TDM artérielle par rapport à l'IRM de diffusion ($p =.08$).

DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons évalué les performances de détection des métastases hépatiques selon les différentes modalités d'imageries TDM et IRM recommandées pour le diagnostic et le suivi des NNE.

Nous montrons que l'IRM de diffusion est la modalité qui détecte le plus de métastases sans distinction entre le foie gauche et le foie droit. Ce résultat est cohérent avec la littérature existante, et notamment avec l'étude de Gaspard d'Assignies et al. qui retrouvait une supériorité de la sensibilité de l'IRM de diffusion pour la détection et la caractérisation des métastases hépatiques de NNE sur les séquences T2 et les séquences dynamiques avec injection de gadolinium (44). Leur étude, réalisée sur 162 lésions dont 152 confirmées histologiquement, n'avait pas objectivé de différence significative de spécificité entre les séquences IRM diffusion, IRM T2FS et IRM après injection de gadolinium(44).

Sur les 864 lésions détectées toutes modalités confondues, 861 étaient visualisées sur l'IRM diffusion. Ces 3 lésions, non visibles en diffusion, et considérées métastatiques car évolutives, font partie des nombreuses lésions qui ne présentaient pas tous les critères typiques des métastases de NNE. L'absence de corrélation à une analyse histologique des lésions détectées et la réalisation d'une lecture unique par un radiologue junior sont des limites de notre étude. Nous précisons cependant qu'une lecture à posteriori des comptes-rendus des imageries analysées a été réalisée : chez les patients oligo-métastatiques nous n'avons pas constaté de différence de décompte des métastases, chez les patients multi-métastatiques le décompte des métastases ne figurait pas sur les comptes-rendus.

Sur les séquences artérielles, l'IRM et la TDM ne sont pas significativement différentes au foie gauche, alors qu'au foie droit l'IRM est plus performante que la TDM. Nous expliquons ce résultat par la présence d'artefacts en IRM plus important au foie gauche, et plus importants sur les séquences de diffusion à b élevée (54,55).

En TDM, 99,7% des métastases hépatiques ont été visualisées sur le temps artériel. La seule lésion visible uniquement au temps portal, était réhaussée au temps artériel en IRM multiphase artérielle. On suppose que cette métastase présentait une artérialisation plus tardive qu'au temps d'acquisition réalisé pour cette hélice TDM. La réalisation d'imageries multiphasiques avec plusieurs temps artériels permet de sensibiliser la détection de ces métastases de NNE.

Pour les patients de cette étude, chaque examen TDM réalisé comprenait deux acquisitions, réalisées après injection de produit de contraste iodé, aux temps artériel et portal. Exceptionnellement des acquisitions sans injection ou au temps tardif étaient réalisées. Le nombre d'examen TDM était significatif pour plusieurs patients : 7 d'entre eux avaient entre 10 et 20 examens TDM et 7 en avaient plus de 20. Ces valeurs sont probablement sous-estimées, n'ayant pas à disposition l'ensemble du suivi en imagerie. La fréquence des examens de suivi, une survie relativement longue des patients atteints de NNE par rapport aux néoplasies non neuroendocrines et l'association éventuelle à des syndromes prédisposants aux tumeurs, sont des paramètres motivant une stratégie de radioprotection plus stricte. Si les métastases uniquement visibles au temps portal sont exceptionnelles, on pourrait envisager de diminuer la fréquence de réalisation d'hélices tomодensitométriques au temps portal. Nous notons une limite à ce résultat, notre lecture des séquences TDM au temps portal et au temps artériel n'ont pas été réalisées indépendamment. La séquence portale a possiblement participé à la détection des métastases sur l'hélice artérielle.

Cette réflexion sur l'optimisation de l'examen tomодensitométrique pour l'évaluation des métastases hépatiques doit s'effectuer en concertation avec celle réalisée pour l'évaluation de la tumeur primitive et des métastases extra-hépatiques. La réalisation d'une acquisition au temps portal potentialise la détection de métastases péritonéales, ganglionnaires ou intestinales. Elle permet aussi d'éliminer des thromboses portes ou autres, permet d'évaluer le rehaussement des tissus sains alentours ...

La décision du protocole d'imagerie et de suivi en imagerie doit de ce fait, et comme la prise en charge thérapeutique des NNE, continuer de s'actualiser avec l'avancement des connaissances et s'orienter vers la personnalisation des soins. Pour l'évaluation des métastases hépatiques notamment, de nouveaux paramètres de caractérisation sont étudiés en IRM et en TDM. Par exemple, Gultekin et al.(56) a observé une association entre une origine neuroendocrine des métastases hépatiques et un coefficient ADC plus faible. Le coefficient ADC des métastases hépatiques provenant d'un adénocarcinome était plus élevé en comparaison. L'étude de Wang et al. (57) a montré une corrélation entre le coefficient ADC des NNE pancréatique avec l'index prolifératif : plus le coefficient ADC est faible, plus l'index prolifératif est élevé. L'étude de Yano et al. (58) a retrouvé une association de l'aspect des métastases en imagerie (contours métastatiques flous, infiltration du parenchyme adjacent, présence d'obstructions vasculaires) avec un grade tumoral plus élevé, des paramètres histologiques d'agressivité tumorale et une diminution de la survie.

Pour l'étude des mesures de taille des métastases, les lésions sont significativement mesurées plus grandes en IRM diffusion que sur la séquence T2FS. Il existe entre ces séquences des différences de résolution spatiale. Une imprécision de la mesure expliquerait cette différence. Pour l'IRM de diffusion, qui est la séquence la moins résolue spatialement et la plus soumise aux artéfacts, cette différence de mesure avec l'IRM T2FS est de faible importance et de faible pertinence (+0.8 mm par patient), et ne concerne pas toutes les lésions mesurées. Dans les études de Moryoussef et al. et de Robertis et al (47,59) les mesures réalisées sur les séquences de diffusion présentent une reproductibilité inter-observateur. On peut donc supposer, qu'une moins bonne résolution spatiale, dans des limites acceptables, n'empêche pas une évaluation correcte de la taille et de l'évolution en taille de la lésion.

Ce critère de taille de la métastase pour le suivi est celui sur lequel s'appuie actuellement l'évaluation de l'évolution, et par le biais de l'utilisation du RECIST 1.1. Cette évaluation comporte cependant ses limites.

Premièrement, la mesure de taille unidimensionnelle d'une lésion se voulant représentative d'une charge lésionnelle, suppose une évolution isotrope de la lésion, et homogène par rapport à l'ensemble des lésions. Ces évolutions ne reflètent pas la réalité.

Deuxièmement, la réponse sous traitement des métastases hépatiques ne se révèle pas par les mêmes évolutions en taille que les métastases hépatiques de néoplasies non endocrines : les métastases de NNE peuvent persister et rester stables en taille malgré le succès thérapeutique, notamment chez les patients traités par thérapie ciblée. On constate cependant que la sémiologie de la métastase évolue. Cette évolution s'observe spontanément par l'évolution intrinsèque de la lésion ou par la participation de certains traitements et interventions réalisées.

Ainsi, l'étude de l'évolution de l'aspect des métastases hépatiques de NNE selon leur traitement et la recherche de paramètres sémiologiques prédictifs d'une réponse ou d'une évolution font partie intégrante des perspectives actuelles et futures. Citons par exemple, l'imagerie hépatique de perfusion en TDM, en IRM ou en échographie de contraste qui permet de mettre en évidence la réduction de la vascularisation de la métastase (60-62) et permettrait d'évaluer plus précocement la réponse thérapeutique.

L'étude du coefficient ADC, notamment par l'équipe de Weiker et al. (63) qui retrouvait qu'une augmentation du coefficient ADC après chaque cure de radiothérapie interne vectorisée au ^{90}Y -DOTATOC était un facteur prédictif précoce dès 48 H de la réponse thérapeutique. Dans l'étude de Gowdra Halappa et al. (64) réalisée sur les métastases traitées par chimio-embolisation et radio-embolisation, il est retrouvé que l'augmentation de l'ADC et la diminution du rehaussement tumoral artériel et portal sont associés à une meilleure survie.

Pour le suivi du patient, il semble clair que l'IRM démontre des performances diagnostiques et d'analyse supérieures à celles de la TDM, et l'absence d'irradiation est un avantage conséquent dans la prise en charge des patients au long terme. Les problèmes d'accessibilités et les contre-indications éventuelles à la réalisation d'une IRM sont les principales raisons de la réalisation de TDM pour le bilan ou le suivi global du patient atteint de NNE.

Dans l'avènement de la médecine personnalisée, il pourrait être intéressant de déterminer des profils de patients selon leur âge, leur évolutivité, les caractéristiques lésionnelles histologiques ou radiologiques, et les traitements en cours ou ayant été réalisés. On pourrait chez les patients jeunes, stables ou peu évolutifs, réduire la fréquence de réalisation de TDM abdomino-pelviennes, ne pas réaliser d'acquisition au temps portal ou privilégier l'IRM autant que possible.

En IRM, sur ces mêmes patients, il faudrait discuter d'un suivi sans injection de gadolinium, d'autant plus que l'IRM de diffusion présente une excellente performance de détection. En effet, l'impact de l'accumulation du gadolinium dans les noyaux gris centraux est encore inconnu.

Dans l'étude de Granata et al. (65) sur la détection des métastases hépatiques de cancers colorectaux en IRM, il est retrouvé des taux de détection comparables entre le protocole classique et le protocole abrégé. Ce protocole abrégé comprenait notamment des séquences T2FS et Diffusion, et ne comprenait pas de séquence dynamique avec injection de gadolinium, et permettait une réduction du temps d'acquisition estimée à 70%.

L'évaluation de ces protocoles abrégés pour les métastases hépatiques de NNE pourra éventuellement permettre un allègement de la contrainte et de la durée de l'examen, ainsi qu'une amélioration de l'accessibilité de l'IRM.

CONCLUSION

Notre étude a montré que la performance de détections des métastases hépatiques était significativement supérieure IRM de diffusion, et que celles de l'IRM au temps artériel par rapport à la TDM artérielle sont significativement supérieures au foie droit mais pas au foie gauche.

Elle a aussi montré que les mesures des métastases étaient plus élevées en IRM diffusion par rapport à l'IRM T2FS et en TDM artérielle par rapport à la TDM portale, avec des différences de mesures faibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* oct 2017;3(10):1335-42.
2. Lesén E, Granfeldt D, Berthon A, Dinét J, Houchard A, Myrenfors P, et al. Treatment Patterns and Survival among Patients with Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours in Sweden - a Population-based Register-linkage and Medical Chart Review Study. *J Cancer.* 17 nov 2019;10(27):6876-87.
3. Lamarca A, Clouston H, Barriuso J, McNamara MG, Frizziero M, Mansoor W, et al. Follow-Up Recommendations after Curative Resection of Well-Differentiated Neuroendocrine Tumours: Review of Current Evidence and Clinical Practice. *J Clin Med.* 5 oct 2019;8(10):1630.
4. Lepage C, Bouvier AM, Faivre J. Endocrine Tumours: Epidemiology of malignant digestive neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol.* 1 avr 2013;168(4):R77-83.
5. 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.* 1 avr 2004;53(4):549-53.
6. Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D, Louvet C, Pillon D, Cadiot G, et al. Thirteen-Month Registration of Patients with Gastroenteropancreatic Endocrine Tumours in France. *Neuroendocrinology.* 2009;89(2):217-22.
7. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature in: *Endocrine-Related Cancer Volume 21 Issue 3 (2014)* [Internet]. [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/21/3/R153.xml>
8. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer.* 2015;121(4):589-97.
9. Lepage C, Ciccolallo L, De Angelis R, Bouvier A m., Faivre J, Gatta G, et al. European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival. *Int J Cancer.* 2010;126(12):2928-34.
10. Cloyd JM, Ejaz A, Konda B, Makary MS, Pawlik TM. Neuroendocrine liver metastases: a contemporary review of treatment strategies. *Hepatobiliary Surg Nutr.* août 2020;9(4):440-51.
11. 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.
12. Masson E. Génétique des tumeurs endocrines [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/89339/genetique-des-tumeurs-endocrines>
13. Díez M, Teulé A, Salazar R. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol.* 2013;26(1):29-36.
14. Ito T, Lee L, Jensen RT. Treatment of symptomatic neuroendocrine tumor syndromes: recent advances and controversies. *Expert Opin Pharmacother.* nov 2016;17(16):2191-205.

15. Williams ED, Sandler M. THE CLASSIFICATION OF CARCINOID TUMOURS. *The Lancet*. 2 févr 1963;281(7275):238-9.
16. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8.
17. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018;31(12):1770-86.
18. Musunuru sandeepa, Chen H, Rajpal S, Stephani N, McDermott JC, Holen K, et al. Metastatic Neuroendocrine Hepatic Tumors: Resection Improves Survival. *Arch Surg*. 1 oct 2006;141(10):1000-4.
19. Kulkarni R, Kabir I, Hodson J, Raza S, Shah T, Pandanaboyana S, et al. Impact of the extent of resection of neuroendocrine tumor liver metastases on survival: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepato-Biliary-Pancreat Surg*. 4 janv 2022;
20. Roche A, Girish BV, de Baère T, Baudin E, Boige V, Elias D, et al. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumors. *Eur Radiol*. 1 janv 2003;13(1):136-40.
21. Marrache F, Vullierme MP, Roy C, Assoued YE, Couvelard A, O'Toole D, et al. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours. *Br J Cancer*. 15 janv 2007;96(1):49-55.
22. Perry LJ, Stuart K, Stokes KR, Clouse ME. Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. déc 1994;116(6):1111-6; discussion 1116-1117.
23. Ruzniewski P, Rougier P, Roche A, Legmann P, Sibert A, Hochlaf S, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer*. 15 avr 1993;71(8):2624-30.
24. de Mestier L, Zappa M, Hentic O, Vilgrain V, Ruzniewski P. Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors. *Rev Endocr Metab Disord*. 1 déc 2017;18(4):459-71.
25. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2005;104(8):1590-602.
26. Ebbers SC, Braat AJAT, Moelker A, Stokkel MPM, Lam MGEH, Barentsz MW. Intra-arterial versus standard intravenous administration of lutetium-177-DOTA-octreotate in patients with NET liver metastases: study protocol for a multicenter, randomized controlled trial (LUTIA trial). *Trials*. 5 févr 2020;21(1):141.
27. Kolasieńska-Ćwikła A, Nowicki ML, Sankowski AJ, Pałucki JM, Buscombe JR, Glinka L, et al. Radiological and Clinical Efficacy of Intra-Arterial 90Y-DOTATATE in Patients with Unresectable, Progressive, Liver Dominant Neuroendocrine Neoplasms. *J Clin Med*. 20 avr 2021;10(8):1794.
28. Cazzato RL, Hubel  F, De Marini P, Ouvrard E, Salvadori J, Addeo P, et al. Liver-Directed Therapy for Neuroendocrine Metastases: From Interventional Radiology to Nuclear Medicine Procedures. *Cancers*. janv 2021;13(24):6368.

29. Do Minh D, Chapiro J, Gorodetski B, Huang Q, Liu C, Smolka S, et al. Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model. *Eur Radiol.* déc 2017;27(12):4995-5005.
30. Romer A, Seiler D, Marincek N, Brunner P, Koller MT, Ng QKT, et al. Somatostatin-based radiopeptide therapy with [177Lu-DOTA]-TOC versus [90Y-DOTA]-TOC in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* févr 2014;41(2):214-22.
31. Eriksson J, Stålberg P, Nilsson A, Krause J, Lundberg C, Skogseid B, et al. Surgery and Radiofrequency Ablation for Treatment of Liver Metastases from Midgut and Foregut Carcinoids and Endocrine Pancreatic Tumors. *World J Surg.* 1 mai 2008;32(5):930-8.
32. Berber E, Flesher N, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg.* août 2002;26(8):985-90.
33. Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery.* 1 juill 2007;142(1):10-9.
34. Sidéris L, Dubé P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *The Oncologist.* 2012;17(6):747-55.
35. Brabander T, Zwan WA van der, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, Herder WW de, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 15 août 2017;23(16):4617-24.
36. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):172-85.
37. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* janv 2014;15(1):e8-21.
38. Clift AK, Frilling A. Management of patients with hepatic metastases from neuroendocrine tumors. *Ann Saudi Med.* août 2014;34(4):279-90.
39. Ronot M, Cuccioli F, Dioguardi Burgio M, Vullierme M-P, Hentic O, Ruzniewski P, et al. Neuroendocrine liver metastases: Vascular patterns on triple-phase MDCT are indicative of primary tumour location. *Eur J Radiol.* avr 2017;89:156-62.
40. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):212-44.
41. Mörk H, Ignee A, Schuessler G, Ott M, Dietrich CF. Analysis of neuroendocrine tumour metastases in the liver using contrast enhanced ultrasonography. *Scand J Gastroenterol.* mai 2007;42(5):652-62.

42. Hughes MS, Azoury SC, Assadipour Y, Straughan DM, Trivedi AN, Lim RM, et al. Prospective evaluation and treatment of familial carcinoid small intestine neuroendocrine tumors (SI-NETs). *Surgery*. janv 2016;159(1):350-6.
43. De Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, Do Cao C, Frampas E, Gaujoux S, Gincul R, Goudet P, Lombard-Bohas C, Poncet G, Smith D, Ruzsniwski P, Lecomte T, Bouché O, Walter T, Cadiot G, Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* 2020; 52(5):473-492. doi: 10.1016/j.dld.2020.02.011. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32234416.
44. 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*. 1 août 2013;268(2):390-9.
45. 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*. 1 janv 2005;23(1):70-8.
46. Bader TR, Semelka RC, Chiu VCY, Armao DM, Woosley JT. MRI of carcinoid tumors: Spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver. *J Magn Reson Imaging*. 2001;14(3):261-9.
47. Moryoussef F, Mestier L de, Belkebir M, Deguelte-Lardièrre S, Brix H, Kianmanesh R, et al. Impact of Liver and Whole-Body Diffusion-Weighted MRI for Neuroendocrine Tumors on Patient Management: A Pilot Study. *Neuroendocrinology*. 2017;104(3):264-72.
48. Schraml C, Schwenger 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 Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 5 mars 2013;13:63-72.
49. Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, Goéré D, Dromain C, Dumont F, et al. Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors With a "Thin Slice" Pathological Examination: They are Many More Than You Think *Ann Surg*. févr 2010;251(2):307-10.
50. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(2):228-47.
51. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. avr 2007;48(4):508-18.
52. Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul J-L, et al. High prognostic value of ¹⁸F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. nov 2014;55(11):1786-90.
53. Niederle B, Pape U-F, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125-38.

54. Taouli B, Koh D-M. Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver. *Radiology*. janv 2010;254(1):47-66.
55. Liao J, Lee J, Schroeder ME, Sirlin CB, Bydder M. Cardiac Motion in Diffusion Weighted MRI of the Liver: Artifact and a Method of Correction. *J Magn Reson Imaging*. févr 2012;35(2):318-27.
56. Gultekin MA, Turk HM, Yurtsever I, Cesme DH, Seker M, Besiroglu M, et al. Apparent Diffusion Coefficient Values for Neuroendocrine Liver Metastases. *Acad Radiol*. 1 nov 2021;28:S81-6.
57. Wang M, Ding D, Qin T, Wang H, Liu Y, Liu J, et al. New staging classification for pancreatic neuroendocrine neoplasms combining TNM stage and WHO grade classification [1]. *Cancer Lett*. 10 oct 2021;518:207-13.
58. Yano M, Shetty AS, Williams GA, Lancia S, Trikalinos NA, Hammill CW, et al. Qualitative imaging features of pancreatic neuroendocrine neoplasms predict histopathologic characteristics including tumor grade and patient outcome. *Abdom Radiol [Internet]*. 15 févr 2022 [cité 21 févr 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00261-022-03430-7>
59. De Robertis R, D'Onofrio M, Zamboni G, Tinazzi Martini P, Gobbo S, Capelli P, et al. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Clinical Value of Diffusion-Weighted Imaging. *Neuroendocrinology*. 2016;103(6):758-70.
60. D'Onofrio M, Cingarlini S, Ortolani S, Crosara S, DE Robertis R, Vallerio P, et al. Perfusion CT Changes in Liver Metastases from Pancreatic Neuroendocrine Tumors During Everolimus Treatment. *Anticancer Res*. mars 2017;37(3):1305-11.
61. Ng CS, Hobbs BP, Chandler AG, Anderson EF, Herron DH, Charansangavej C, et al. Metastases to the Liver from Neuroendocrine Tumors: Effect of Duration of Scan Acquisition on CT Perfusion Values. *Radiology*. déc 2013;269(3):758-67.
62. Topcuoğlu OM, Karçaaltıncaba M, Akata D, Özmen MN. Reproducibility and variability of very low dose hepatic perfusion CT in metastatic liver disease. *Diagn Interv Radiol*. nov 2016;22(6):495-500.
63. Weikert T, Maas OC, Haas T, Klarhöfer M, Bremerich J, Forrer F, et al. Early Prediction of Treatment Response of Neuroendocrine Hepatic Metastases after Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC Using Diffusion Weighted and Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *Contrast Media Mol Imaging*. 11 nov 2019;2019:1517208.
64. Gowdra Halappa V, Corona-Villalobos CP, Bonekamp S, Li Z, Reyes D, Cosgrove D, et al. Neuroendocrine Liver Metastasis Treated by Using Intraarterial Therapy: Volumetric Functional Imaging Biomarkers of Early Tumor Response and Survival. *Radiology*. févr 2013;266(2):502-13.
65. Granata V, Fusco R, Avallone A, Cassata A, Palaia R, Delrio P, et al. Abbreviated MRI protocol for colorectal liver metastases: How the radiologist could work in pre surgical setting. *PLOS ONE*. 19 nov 2020;15(11):e0241431.

RÉSUMÉ

OBJECTIFS

La recherche et le suivi des métastases hépatiques des patients atteints d'une néoplasie neuroendocrine d'origine digestive sont des éléments décisifs pour la prise en charge. Notre objectif principal était d'analyser les performances de l'IRM et de la TDM pour la détection des métastases hépatiques de néoplasies neuroendocrines d'origine digestive. Notre objectif secondaire était d'analyser les mesures de tailles unidimensionnelles de ces métastases en IRM et en TDM.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons inclus les patients présentés en RCP Renaten au CHU de Rouen de 2016 à 2021, atteints de NNE d'origine digestive, métastatiques au niveau hépatique, avec au moins une IRM et une TDM disponibles et réalisées avec un intervalle de moins de 3 mois entre les deux. Nous avons formé des couples d'imagerie TDM-IRM pour permettre l'étude rétrospective des métastases hépatiques sur les séquences IRM T2FS, IRM diffusion, IRM après injection de gadolinium aux temps artériel et portal et TDM après injection de produit de contraste iodé aux temps artériel et portal. L'étude des performances de détection des métastases hépatiques a été réalisée par le décompte des métastases sur les différentes séquences en fonction de la localisation au foie droit ou au foie gauche. L'étude des mesures des tailles des métastases hépatiques a été réalisée en relevant leur plus grand diamètre axial sur chacune des séquences.

RÉSULTATS

Nous avons inclus 47 patients, d'âge moyen au diagnostic de 56,5 ans, dont 91% ont des NNE d'origine grêlique ou pancréatique et 66% ont des métastases synchrones au diagnostic.

864 métastases ont été décomptées, provenant de 57 couples TDM-IRM formés à partir des imageries de 37 patients.

L'IRM de diffusion a visualisé 99% de ces métastases. Ses performances de détection sont significativement supérieures aux autres séquences étudiées ($p < .001$).

Au foie droit, l'IRM au temps artériel détecte plus de lésions que la TDM au temps artériel ($p = .01$).

Au foie gauche, il n'y a pas de différence significative des performances de détection entre l'IRM au temps artériel et la TDM au temps artériel ($p = .41$).

52 métastases provenant de 22 patients ont été mesurées.

En IRM, les mesures sont plus faibles sur la séquence T2FS que sur la séquence de diffusion ($p = .003$). Il n'y a pas de différence significative des mesures entre les séquences de diffusion, T1 au temps artériel et T1 au temps portal.

En TDM, ces mesures sont plus élevées au temps artériel qu'au temps portal ($p = .03$).

CONCLUSION

Les performances de détection des métastases hépatiques sont supérieures en IRM de diffusion par rapport aux séquences IRM et à la TDM après injection de produit de contraste iodé. Les mesures des tailles de métastases hépatiques sont plus élevées en IRM sur les séquences de diffusion, et plus élevée en TDM sur l'acquisition au temps artériel.