



**HAL**  
open science

# Place de la TEP-DOTATOC dans le bilan lésionnel initial des néoplasies-neuro-endocrines bronchiques bien différenciées : comparaison à la TEP FDG et à la TDM

Clémence Bobin

## ► To cite this version:

Clémence Bobin. Place de la TEP-DOTATOC dans le bilan lésionnel initial des néoplasies-neuro-endocrines bronchiques bien différenciées : comparaison à la TEP FDG et à la TDM. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03865308

**HAL Id: dumas-03865308**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03865308v1>**

Submitted on 22 Nov 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.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2022

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

(DES D'ENDOCRINOLOGIE-DIABETOLOGIE-NUTRITION)

par

Clémence BOBIN

---

Présentée et soutenue publiquement le 5 Octobre 2022

---

**PLACE DE LA TEP-DOTATOC DANS LE BILAN LESIONNEL INITIAL DES  
NEOPLASIES-NEURO-ENDOCRINES BRONCHIQUES BIEN DIFFERENCIEES.  
COMPARAISON A LA TEP-FDG ET A LA TDM**

---

Président : Pr Samy HADJADJ

Directeurs de thèse : Dr Catherine ANSQUER et Dr Maëlle LE BRAS



## REMERCIEMENTS

**A mon jury,**

**A Monsieur le Professeur Samy Hadjadj**, merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Chef de service depuis le début de mon internat, vous êtes un repère pour moi.

**A Madame le Docteur Catherine Ansquer**, directrice de ma thèse, merci d'avoir apporté votre aide, votre expertise et vos conseils si précieux. Que ce soit au travers de ce travail, ou lors de mes 6 mois avec vous, j'ai tant appris, je vous dois beaucoup.

**A Madame le Docteur Maëlle Le Bras**, directrice de thèse mais surtout modèle, merci de ta bienveillance, de ton écoute, de ta patience, de tes encouragements et surtout de ta confiance. Quelle chance j'ai eu de pouvoir travailler avec toi.

**A Madame le Professeur Caroline Bodet-Milin**, merci de me faire l'honneur de juger mon travail, ces 6 mois passés au plus près de votre expertise ont été précieux.

**A monsieur le Professeur Bertrand Cariou**, merci faire partie de mon jury, votre expertise mêlée à votre gentillesse ont été d'une grande aide et un exemple pendant mon internat, vous représentez pour moi une ligne directrice à suivre.

**A mes mentors, à mes co-internes, à mes amis,**

A Alexandre Lugat, merci de t'être rendu si disponible pour moi, je te dois beaucoup.

A Sarra Smati, ma cheffe de clinique depuis le premier jour et jusqu'au dernier, un soutien infaillible, peu de mot pour décrire la profonde affection que j'ai pour toi.

A mes co internes d'endoc', à Sarra, Pauline, Matthieu et à Pierre. Une mention spéciale pour Alice, mon écoute précieuse, mon amie si chère. A ma coéquipière Claire, des colocations hors du temps jusqu'aux séances de natation, on est restée main dans la main.

A ma Capupu, au grand cœur, si bienveillante à mon égard, qui parle aussi vite qu'elle ne marche et pourtant moins ponctuel que moi. A Loïc, qui a appris à être patient de ce fait. A tous les co-internes de neuro.

A Claire Ma Caille, mon amie qui m'a sauvé d'un naufrage lors de mon 1<sup>er</sup> semestre.

A mes co-internes Coco, Adèle, Mathieu, Mathilde, Rodolphe, qui m'évoquent de joyeux souvenirs lors de cette douce aventure Angevine.

A toute l'équipe de médecine nucléaire, et à leurs pauses café, à Thomas plus particulièrement, qui ont été mon souffle, mon bol d'air frais, et mes plus belles rigolades.

A l'équipe d'endoc' de La Roche, qui a su me tolérer dans ces derniers moments, m'apportant leur soutien si précieux.

A mes coloc', Emilie et Monica, copines de tisane, de chocolat, et de potager en friche.

Mais surtout, à mes meilleures amies Ionion, Boubou, Lili, et Marine, de la P1 jusqu'à la fin, à nos vacances, à nos soirées, à nos fous rires, à notre soutien mutuel, j'ai tant besoin de vous. A ma Coco, mon double, ma Mimi, ma partenaire infaillible, celle qui m'a démontrée qui j'étais, celle qui croit en moi et me porte à bout de bras.

A mes veilles copines Saphia et Océane, dont l'amitié ne prend pas une ride.

## **A ma grande famille,**

A mes parents

A Maman, et non pas seulement Lilou, dont j'ai hérité l'indécision et quelques minutes de retard, mais surtout l'empathie, le courage et le partage. Une seule règle : toujours aller au bout des choses.

A papa, ou Pilou seulement pour certaine, dont j'ai hérité d'être une caouette. Tu m'as transmis l'art de la réflexion, celui des mots et de penser au-delà.

A mes frères,

Ben, Max et Vivi, du plus vieux au plus jeune, du plus grand au plus petit, jusqu'au plus dégarni aussi ! J'ai été protégé, guidé, et j'ai ris. J'ai suivi vos traces dans l'espoir que vous soyez fier de votre petite sœur qui vous porte tant aux nues.

A mes belles sœurs,

A Galatée qui m'a vu et fais grandir, qui m'a protégé par sa douceur, à Céline qui amène un accent chantant dans la famille, à Chloé qui est si bienveillante.

A mes 6 petits neveux adorés, qui ne partage ni le même nombre de dents, ni le même nombre d'amygdales, qui me couvrent de leur candeur.

A Mamie Thérèse, à Papy, de là-haut, que vous soyez fiers de la poupe.

A mes parents d'adoption, Brigitte et Gillou, à qui je dois tant de clafoutis, tartes aux chèvres pruneaux, de balades à vélo et de musés.

A ma Marraine, tata Marie-Joe, qui me gâte toujours autant, même jeune adulte.

A ma belle-famille, Anne, Jean-Pierre Simon et Sarah, qui ont été si accueillant, et prévoyant pendant ces années à Reims. Au plaisir de les retrouver plus près de moi.

A Julien, qui me porte, m'apaise et veille. Merci de ta gentillesse infinie, de ta patience et de rester si aimant. Que cette page se tourne, pour nous mener, main dans la main, vers une plus douce histoire à deux.

## ABREVIATIONS

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
ASM	Analogue de la Somatostatine (octréotide-indium 111, octréoscan)
CA	Tumeur Carcinoïde Atypique
CBPC	Carcinome Bronchique à Petites Cellules
CgA	Chromogranine A
CI	Contre indiqué
CNEGC	Carcinome Neuroendocrine à Grandes Cellules
CT	Tumeur Carcinoïde Typique
DIPNECH	Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia
ETT	Échographie Trans-Thoracique
FP	Faux Positif
HPF	High Power Field : nombre de mitose pour 10 champs
IHC	Immunohistochimie
IM	Index Mitotique
IRS	Imagerie des Récepteurs à la Somatostatine
MGMT	Enzyme méthylguanine ortho methyltransferase
NEM	Néoplasie Endocrinienne Multiple
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NNE	Néoplasie NeuroEndocrine.
NR	Non Renseigné
Octréoscan	Scintigraphie à l'octréotide marqué à l'indium 111
RENATEN	REseau NAtional de prise en charge des Tumeurs neuro-ENDocrines
RIV	Radiothérapie interne vectorisée
SUV	Standardized Uptake Value
Se	Sensibilité
Spe	Spécificité
SST2	Récepteur de Type 2 de la Somatostatine
TAP	Thoraco-Abdomino-Pelvien
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par Emission de Positions
TNE	Tumeur neuroendocrine

TTF1	Thyroid Transcription Factor 1
TEP-DOTATOC	TEP au DOTATOC marqué au Gallium 68
TEP-FDG	TEP au 18 Fluorodésoxyglucose
VP	Vrai Positif
VPP	Valeur Prédicative Positive
VPN	Valeur prédictive Négative
5 HIAA	5-hydroxyindole acetic acid

# SOMMAIRE

<b>1. Introduction .....</b>	<b>11</b>
<b>2 Revue de la littérature.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1. Généralités .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2. L'anatomopathologie.....</b>	<b>14</b>
2.2.1. L'analyse histologique : les critères Travis et al. non modifiés dans la classification WHO 2021 (2)14	
2.2.2. L'analyse immunohistochimique .....	15
<b>2.3. La présentation clinique et biologique .....</b>	<b>15</b>
2.3.1. Les caractéristiques des populations.....	15
2.3.2. La présentation clinique à la découverte.....	16
2.3.3. Le syndrome sécrétoire et les analyses biochimiques.....	16
2.3.3.1. Le syndrome carcinoïde.....	16
2.3.3.2. Le syndrome de Cushing et l'acromégalie .....	17
2.3.3.3. La concentration de Chromogranine A (CgA) .....	18
<b>2.4. La présentation en imagerie.....</b>	<b>18</b>
2.4.1. La présentation scanographique de la tumeur primitive .....	18
2.4.2. La présentation des métastases des TNEs pulmonaires en imagerie morphologique .....	18
2.4.3. Présentation en TEP-FDG.....	19
2.4.4. Présentation en IRS (octréotide-indium 111, octréoscan, TEP-DOTATOC) .....	20
<b>2.5. Le bilan d'extension initial : revue des différentes recommandations .....</b>	<b>21</b>
<b>2.6. Le Traitement des TNE bronchiques .....</b>	<b>22</b>
2.6.1. Traitement des maladies locales, localement avancées et les modalités de surveillance ....	22
2.6.2. Traitement des maladies métastatiques .....	23
2.6.2.1. En cas de tumeurs fonctionnelles.....	23
2.6.2.2. En cas de tumeurs lentement progressives ou de CT.....	24
2.6.2.3. En cas de tumeurs rapidement progressives ou de CA .....	24
2.6.2.4. En cas de métastases localisées et résécables .....	25
<b>3. Matériels et méthodes .....</b>	<b>26</b>
<b>3.1. Objectifs de l'étude.....</b>	<b>26</b>
<b>3.2. Population à l'étude.....</b>	<b>26</b>
<b>3.3. Techniques d'acquisition des TEP-DOTATOC et FDG .....</b>	<b>27</b>
<b>3.4. Récolte des données en TEP-DOTATOC et en TEP-FDG .....</b>	<b>27</b>
<b>3.5. Récolte des données en TDM .....</b>	<b>28</b>

<b>3.6. Analyses statistiques.....</b>	<b>29</b>
<b>4. Résultats .....</b>	<b>30</b>
<b>4.1. Population .....</b>	<b>30</b>
4.1.1. Les caractéristiques de la population .....	30
4.1.1.1. La taille de la population .....	30
4.1.1.2. Les caractéristiques clinico-biologique de la population à l'étude. Comparaison des patients métastatiques et non métastatiques (Tableau 1).....	31
4.1.1.3. Les caractéristiques anatomo-pathologiques de la population à l'étude. Comparaison des patients métastatiques et non métastatiques (Tableau 2). .....	33
4.1.2. Les prises en charge thérapeutiques .....	35
4.1.2.1. Les prises en charge chirurgicales .....	35
4.1.2.2. Les prises en charge systémiques et les traitements loco-régionaux.....	35
<b>4.2. Performances de la TEP-DOTATOC pour la détection du primitif. Comparaison à la TEP-FDG. ....</b>	<b>36</b>
4.2.1. Performances de la TEP-DOTATOC pour la détection du primitif chez l'ensemble de la cohorte 36	
4.2.1.1. Analyse visuelle qualitative de fixation du DOTATOC (Tableau 3 et 4) .....	36
4.2.1.2. Analyse semi-quantitative de la fixation du DOTATOC (Tableau 5).....	36
4.2.2. Performances de la TEP-FDG. Comparaison à la TEP-DOTATOC chez les patients ayant bénéficié des 2 examens. ....	38
4.2.2.1. Analyses visuelles qualitative et quantitative de fixation du FDG. Comparaison selon les types histologiques. (Tableau 6). .....	38
4.2.2.2. Comparaison des analyses visuelles qualitatives de fixation du DOTATOC et du FDG sur la cohorte et selon les types histologiques (Tableau 6).....	38
4.2.2.3. Analyse semi-quantitative de la fixation du FDG. Comparaison à la TEP-DOTATOC et selon les types histologiques (Tableau 7). .....	40
4.2.2.4. Cas illustratifs .....	42
<b>4.3. Performances diagnostiques de la TEP-DOTATOC dans la détection de l'envahissement ganglionnaire. Comparaison à la TEP-FDG et à la TDM .....</b>	<b>44</b>
4.3.1. Chez l'ensemble des patients opérés avec curage (Tableau 8) .....	44
4.3.2. Chez les patients non opérés.....	46
4.3.3. Complémentarité des examens TEP et TDM pour le bilan lésionnel initial d'envahissement ganglionnaire chez les patients ayant eu les 3 examens à la fois.....	47
<b>4.4. Performances diagnostiques de la TEP-DOTATOC dans l'évaluation de l'envahissement métastatique à distance. Comparaison à la TEP-FDG et à la TDM. ....</b>	<b>47</b>
4.4.1. Les performances des examens pour définir le statut métastatique à distance .....	47
4.4.2. Les performances des examens selon le site métastatique (Tableau 9) .....	48
4.4.3. Complémentarité des examens TEP DOTATOC, TEP FDG et TDM pour établir le statut métastatique .....	50
4.4.4. Apport de la TEP DOTATOC pour le restaging après TDM des métastases à distance selon les sites comparativement à la TEP FDG.....	50

4.4.5. Cas illustratifs.....	51
<b>4.5. L'apport de la TEP-DOTATOC dans la prise en charge thérapeutique initiale .....</b>	<b>52</b>
<b>4.6. Les incidentalomes en TEP-DOTATOC et en TEP-FDG.....</b>	<b>52</b>
<b>5. Discussion .....</b>	<b>53</b>
<b>6. Conclusion.....</b>	<b>58</b>
<b>7. Bibliographie .....</b>	<b>59</b>
<b>8. Annexes .....</b>	<b>70</b>

## 1. Introduction

Les Néoplasies Neuro-Endocrines (NNE) bronchiques sont des tumeurs qui appartiennent à la classification OMS des tumeurs bronchiques réactualisée en 2021 (cf. Annexe I)(1). Ce sont des tumeurs épithéliales exprimant une différenciation neuroendocrine, qui répondent à des critères morphologiques, immuno-histochimiques et moléculaires distincts. Les critères reconnus actuellement pour le diagnostic des NNE bronchiques sont ceux de Travis et al. (2). On en distingue 4 grands types :

- Les tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées qui regroupent les tumeurs carcinoïdes typiques (CT) et les tumeurs carcinoïdes atypiques (CA)
- Les NNE non différenciées avec les carcinomes bronchiques primitifs à petites cellules (CBPC) et les carcinomes bronchiques primitifs neuroendocrines à grandes cellules (CNEGC). Il s'agit de tumeurs de haut grade, de pronostic péjoratif, avec évolution métastatique précoce (3)(4).

Les CT et les CA sont des tumeurs rares, représentant 1 à 2% (5) des tumeurs bronchiques primitives et environ 25% des TNE (6). Ces tumeurs sont bien différenciées, de bas grade (G1) pour les CT et de grade intermédiaire (G2) pour les CA. Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale incluant un curage ganglionnaire. La probabilité de récurrence est de 5 % à 20 % (7), avec un intervalle libre allant jusqu'à 20 ans (8), impliquant la nécessité d'un suivi prolongé supérieur à 10 ans. Les référentiels (9-12) s'accordent pour réaliser un bilan d'extension initial par imagerie morphologique et fonctionnelle. L'imagerie morphologique minimale recommandée est une Tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdominale avec temps artériel et portal. Le bilan par imagerie fonctionnelle n'est pas parfaitement codifié : l'imagerie des récepteurs à la somatostatine (IRS) serait à réaliser en première intention, en préférant à l'heure actuelle la Tomographie par Emission de positons (TEP) au DOTATOC marqué au Gallium 68 (TEP DOTATOC), plutôt que la scintigraphie conventionnelle à l'octréotide marqué à l'indium 111 (octréoscan). La TEP couplée au 18 Fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) serait à considérer en deuxième intention en cas de tumeur différenciée.

Devant ces tumeurs de présentation hétérogène, lentement progressives, mais pouvant être métastatiques dès le diagnostic ou plus de 10 années après la découverte, l'un des enjeux est de trouver l'imagerie la plus performante pour le bilan lésionnel initial pré-opératoire.

A ce jour, aucune étude dans la littérature n'a comparé les performances de la TDM, de la TEP-FDG et de la TEP-DOTATOC dans le bilan lésionnel initial pré-opératoire des NNE pulmonaires bien différenciées.

L'objectif principal de notre étude est de déterminer la place de la TEP-DOTATOC dans le bilan lésionnel initial pré-opératoire des NNEs bien différenciées, et de comparer ses performances à celles de la TEP-FDG et de la TDM.

## 2 Revue de la littérature

### 2.1. Généralités

Les TNE broncho-pulmonaires typiques et atypiques sont des tumeurs rares. Le taux d'incidence varie de 0,2 à 2/100 000 habitants/an selon les études (13)(14). L'incidence est en constante augmentation depuis 30 ans, et ce d'environ 6% par an (15-18). L'augmentation de l'incidence semble liée à l'augmentation du recours aux outils d'imagerie morphologique et à la plus grande sensibilisation des radiologues et pneumologues ; une authentique augmentation d'incidence est également évoquée (19)(20).

Les tumeurs CT et CA représentent 1 à 2% (5) des tumeurs bronchiques primitives et environ 25% des TNE (6). Les CT sont plus fréquentes que les CA, avec un rapport d'environ 6/1 dans les séries chirurgicales (21)(22), et pouvant aller jusqu'à 8/1 dans certaines études (7). La distinction entre CT et CA ne peut se faire avec certitude que sur la pièce opératoire de la tumeur primitive. Les simples biopsies bronchiques et a fortiori le matériel cytologique sont moins fiables. C'est la raison pour laquelle le terme "tumeur carcinoïde NOS" a été introduit dans la nouvelle classification OMS 2021 ; ce terme désigne une tumeur carcinoïde dont le diagnostic a été établi à partir de petites biopsies ou en cas de tumeur carcinoïde métastatique non résécable.

L'application de la 8<sup>ème</sup> édition de la stadification TNM de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) est recommandée même si elle n'est pas spécifique aux CT et CA (cf Annexe II et III)(23). Plus de 80 % des CT et CA sont diagnostiquées à un stade TNE précoce I ou II (24). Les sites métastatiques les plus fréquents sont le foie, les os, les poumons et le cerveau. Les survies à 10 ans sont respectivement de 96%, 85%, 81% et 59% pour les CT des stades I, II, III et IV et de respectivement 88%, 75%, 47% et 18% pour les CA des stades I, II, III et IV (24). Au stade métastatique, la survie à 5 ans des tumeurs carcinoïdes tous types confondus est de 60%. La probabilité de récurrence après chirurgie est de l'ordre de 5 % pour les CT et supérieure à 20 % pour les CA. Les deux facteurs prédictifs de récurrence identifiés sont le sous-type histologique (CA) et l'existence d'une extension ganglionnaire sur la pièce opératoire. La survenue de récurrence locale ou à distance des CT ou CA, même à plus de 10ans de la chirurgie, justifie un suivi au long cours (7).

La classification OMS décrit également l'hyperplasie idiopathique diffuse des cellules neuroendocrines pulmonaires (Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell

hyperplasia, DIPNECH) reconnue comme la lésion pré-néoplasique des tumeurs carcinoïdes. La présence d'une DIPNECH serait associée à des CT ou à des CA jusque dans 70% des cas (25) (26).

## 2.2. L'anatomopathologie

### 2.2.1. L'analyse histologique : les critères Travis et al. non modifiés dans la classification WHO 2021 (2)

Les critères utilisés pour le diagnostic des TNE bronchiques sont ceux de Travis *et al* (2), non modifiés dans la classification WHO 2021. Les TNE sont des tumeurs avec une architecture organoïde associant des aspects insulaires, trabéculaires ou des pseudo-rosettes, un stroma richement vascularisé et parfois des transformations hyalines et des dépôts amyloïdes. Elles contiennent de nombreux granules neuro-sécrétoires à corps denses. On distingue les :

- CT : elles ont moins de 2 mitoses par  $2 \text{ mm}^2$ , n'ont pas de nécrose, et mesurent au moins 0,5 cm. Une taille inférieure à 0,5cm désigne un tumorlet.
- CA : elles ont 2 à 10 mitoses par  $2 \text{ mm}^2$ , ou de la nécrose, ou l'association des deux.

Les critères de Travis et al. rappellent la distinction avec les autres tumeurs du néoplasmes neuroendocriniens bronchiques, qui possèdent, elles aussi une architecture organoïde. On distingue :

- CNEGC : elles ont un index mitotique (IM) élevé  $\geq 11$  mitoses par  $2 \text{ mm}^2$ , en moyenne de 70 par  $2 \text{ mm}^2$ . Les cellules tumorales sont de grande taille avec cytoplasme modéré à abondant, avec un nucléole fréquent.
- CBPC : elles ont un IM élevé  $\geq 11$  mitoses par  $2 \text{ mm}^2$ , en moyenne de 80 par  $2 \text{ mm}^2$ . La présence de nécrose est fréquente, souvent sous forme de larges plages. Les cellules sont de petites tailles, avec des pseudo-cytoplasmes, une chromatine granuleuse avec nucléole absent. Elles présentent des déformations nucléaires.

Actuellement, l'utilisation de l'index de prolifération Ki-67, validée pour la classification des NNE digestives (WHO Classification of tumours 2019) n'est pas validée pour distinguer les CT des CA. Cependant, l'OMS propose, sur avis d'expert et après travaux sur le sujet (27), de

retenir en général un seuil d'index de prolifération Ki-67 inférieur à 5 % dans les CT, inférieur à 30% dans les CA (1). Le principal intérêt reconnu de l'index de prolifération Ki-67 est de permettre de suspecter sur biopsie ou cytoponction un CBPC ou un CNEGC lorsque l'index de prolifération est supérieur à 30% (28).

Les DIPNECH sont une prolifération généralisée ou multifocale des cellules neuroendocrines pulmonaires pouvant se répartir de manière linéaire le long de la membrane basale ou sous forme de minuscules agrégats nodulaires pouvant bomber dans les voies aériennes (29). Cette prolifération peut franchir la membrane basale et former des agrégats inférieurs à 5mm appelées tumorlets ou supérieurs à 5mm et constituant de véritables CT. Le « Syndrome DIPNECH » désigne les symptômes de bronchiolite constrictive régulièrement décrits par les patients (30).

### 2.2.2. L'analyse immunohistochimique

Les TNE pulmonaires présentent les marqueurs immunohistochimiques neuroendocriniens communs à toute TNE : la synaptophysine et la chromogranine A. Elles présentent également le NCAM (CD56) spécifique de la localisation pulmonaire. Elles expriment également les cytokératines, de la même manière que les autres tumeurs épithéliales bronchiques. Contrairement aux NNE pulmonaires peu différenciées, les CT et les CA expriment moins fréquemment le Thyroid Transcription Factor 1 (TTF1) et le PDL-1 (31-33).

## 2.3. La présentation clinique et biologique

### 2.3.1. Les caractéristiques des populations

Les CT et CA sont plus fréquentes chez les femmes et chez les caucasiens. Elles surviennent plus fréquemment entre 40 et 60 ans (34-45).

Les CT et CA sont sporadiques dans la grande majorité des cas. On estime que jusqu'à 5 % des patients atteints de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) sont porteurs de TNE pulmonaire, généralement des CT (43)(46-47).

Les CT et CA ne sont pas significativement associées au tabagisme massif, bien que le nombre de fumeurs soit plus élevé chez les patients avec CA (48).

Les DIPNECH sont plus fréquentes également chez les femmes, de révélation un peu plus tardive que les CT et CA, avec un âge moyen au diagnostic de 58 ans. Elles ne sont pas non plus significativement associées au tabagisme (49).

### 2.3.2. La présentation clinique à la découverte

La symptomatologie dépend de la localisation de la tumeur. Les formes centrales sont davantage symptomatiques que les formes périphériques. La fréquence des symptômes diverge selon les études. On retient que les TNE peuvent être révélées par des douleurs thoraciques, une toux, des pneumopathies récidivantes ou des hémoptysies (50)(51).

Les formes périphériques sont asymptomatiques dans la grande majorité des cas, et donc de découvertes fortuites.

Les DIPNECH sont caractérisées par un début insidieux avec une toux sèche chronique, une dyspnée d'effort et une respiration sifflante. L'errance diagnostique est fréquente : les diagnostics d'asthme, de maladie bronchopulmonaire chronique obstructive, ou reflux gastro-œsophagien, étant évoqués en première intention (49).

### 2.3.3. Le syndrome sécrétoire et les analyses biochimiques

#### 2.3.3.1. Le syndrome carcinoïde

Le syndrome carcinoïde correspond aux symptômes liés à la sécrétion de sérotonine et autres 5 hydroxy-tryptophane (prostaglandine, tachykinines, bradykinines, histamine) dans la circulation systémique, par des NNEs développées aux dépens des « cellules enterochromaffines-like », incluant les TNE bronchiques et de l'intestin moyen.

Le syndrome carcinoïde se manifeste par des diarrhées motrices et des flushs dans 78% des cas. Les flushs sont des érythèmes vasomoteurs paroxystiques (face, cou, face antérieure du thorax) spontanés ou déclenchés (émotion, exercice, aliments, alcool). Dans 12% des cas, le syndrome carcinoïde se manifeste également par des bronchospasmes (52-54).

Le diagnostic repose classiquement sur le dosage du métabolite urinaire de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindole acétique (5 HIAA), 3 jours de suite, après 3 jours de régime pauvre en tryptophane. Une valeur supérieure à 50  $\mu\text{mol} / 24 \text{ h}$  est en faveur d'une sécrétion anormale de sérotonine.

Dans une étude, seuls 13% des patients atteints d'un syndrome carcinoïde ont un primitif d'origine pulmonaire. Les NNE responsables le plus fréquemment de syndrome carcinoïde sont les NNE iléales (72% des cas de syndromes carcinoïdes) (56).

Le syndrome carcinoïde se produit dans toute situation où l'excès de production de sérotonine plasmatique ne peut pas être dégradé par le foie (effet de premier passage hépatique), c'est-à-dire en cas de volumineuse lésion bronchique branchée sur la circulation systémique ou en cas de métastases hépatiques. C'est pourquoi, moins de 5% des CT ou CA présentent un syndrome carcinoïde au diagnostic, alors que jusque 30% des CT ou CA avec métastases hépatiques vont présenter un syndrome carcinoïde (51) (8) (53).

Il est donc recommandé de doser les 5HIAA urinaires en cas de syndrome carcinoïde clinique, de tumeur volumineuse ou de métastases hépatiques même asymptomatiques.

La crise carcinoïde, révélée par des bronchospasmes, des flushs sévères, des hypotensions artérielles, de la tachycardie, pouvant aller jusqu'au coma, est souvent secondaire à des manipulations tumorales, des anesthésies et rarement lors de la radiothérapie interne vectorisée (RIV).

Le syndrome carcinoïde peut se compliquer de cardiopathie carcinoïde, sous la forme d'une insuffisance cardiaque droite à débit conservé secondaire à la fibrose de la valve tricuspide associée ou non à une atteinte de la valve pulmonaire. Les seuls facteurs prédictifs connus de survenue de cœur carcinoïde sont l'existence d'un syndrome carcinoïde clinique ou d'un taux de 5HIAA >2N chez les patients asymptomatiques (55), justifiant un dépistage systématique par échographie trans-thoracique (ETT) puis une surveillance annuelle par un échographiste entraîné.

#### 2.3.3.2. Le syndrome de Cushing et l'acromégalie

La révélation et l'association à un hypercorticisme ACTH dépendant est rare, représentant moins de 2% des TNE. Les tests de dépistage usuels de l'hypercorticisme ne sont donc pas recommandés, sauf si la présentation clinique et biologique est évocatrice d'un syndrome de Cushing (la fragilité cutanée et sous cutanée, la fragilité osseuse, la fonte musculaire prédominant aux racines, la répartition facio-tronculaire des graisses, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle avec hypokaliémie). De manière similaire, l'association à une sécrétion d'IGF1 est rare, et donc à rechercher uniquement en cas de symptômes évocateurs

d'acromégalie (arcades sourcilières saillante, prognathisme, prise en taille de pointure de chaussure et de bague, HTA, SAOS, canal carpien, polype, etc...).

#### 2.3.3.3. La concentration de Chromogranine A (CgA)

Les données concernant l'intérêt de ce marqueur biologique sont controversées. Les récentes études soulignent le manque d'intérêt du dosage sanguin de la concentration de la CgA. En effet, la sensibilité de la CgA serait de 36%, la VPN de 55%. Le suivi de l'évolution de concentration de CgA ne permettrait pas non plus de distinguer une maladie stable d'une maladie progressive (56). Dans une récente méta-analyse, seule 2 études parmi 27 publications ont révélé une corrélation entre la concentration de CgA et la survie globale (57).

### 2.4. La présentation en imagerie

#### 2.4.1. La présentation scanographique de la tumeur primitive

Les CT se présentent dans la majorité des cas sous forme d'une atélectasie endo-bronchique proximale. Les CA se présentent davantage sous forme d'un nodule sous pleural rond périphérique à contours bien définis. Les DIPNECH se présentent sous la forme d'une atteinte bilatérale et diffuse avec épaissement des parois bronchiques, une mosaïque perfusionnelle par trappage aérique sur les acquisitions en aspiration profonde et des micro nodules < 5mm. Une NEM1 ou une DIPNECH doivent être suspectées devant de multiples nodules périphériques (116).

#### 2.4.2. La présentation des métastases des TNEs pulmonaires en imagerie morphologique

La particularité des métastases des TNEs, tout primitif confondu, est leur caractère hyper vascularisé (dans 50% des cas). Le volume tumoral métastatique peut être important alors même que la lésion primitive est de petite taille. En TDM, les métastases hépatiques peuvent se présenter sous différentes formes : hypervascularisées à la phase artérielle, hypovascularisées, kystiques, miliaires ou pseudo angiomateuses. Soixante-treize pour cent des métastases hépatiques sont hypervascularisées à la phase artérielle puis s'homogénéisent au parenchyme au temps portal (58). L'IRM hépatique est très performante pour le bilan

d'extension, d'opérabilité et d'évaluation de l'envahissement métastatique. C'est la modalité morphologique la plus sensible pour la détection des métastases hépatiques avec une meilleure reproductibilité inter-observateur que la TDM. La phase artérielle est nécessaire pour la détection des métastases hépatiques (59). Les séquences de diffusion sont très sensibles pour détecter et caractériser les lésions hépatiques, mais elle sont peu spécifiques : plus 78% des lésions détectées par rapport à une IRM hépatique sans diffusion (60) (61). L'IRM corps entier avec diffusion permet un bilan exhaustif des localisations secondaires. L'association à une diffusion permet de détecter 71% de lésions supplémentaires parmi des localisations osseuses et ganglionnaires principalement. L'IRM n'est pas sensible pour la détection de métastase pulmonaire (61).

#### 2.4.3. Présentation en TEP-FDG

Les données dans la littérature concernant la fixation des tumeurs primitives en TEP-FDG sont hétérogènes, rares et sur de petits effectifs. De manière générale en cancérologie et dans un certain nombre de tumeur endocrines (TNE-GEP, cancers thyroïdiens incluant les Cancers médullaires), l'avidité tumorale en FDG est classiquement reliée à l'agressivité tumorale. De manière non surprenante, la majorité des études rapporte une affinité des CA supérieure à celle des CT pour le FDG, se traduisant par une SUV max des CA supérieure à celle des CT (62-65). La TEP-FDG permettrait, d'après certains auteurs, de distinguer les tumeurs carcinoïdes des carcinomes pulmonaires (66)(67). La TEP-FDG aurait une valeur pronostique intéressante pour prédire la progression tumorale précoce (68). L'intensité de fixation, serait également corrélée positivement au Ki67 et à la taille de la tumeur (62-64).

La TEP-FDG a peu été étudiée dans l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire médiastinal ; une étude réalisée sur 217 patients (dont 217 CA et 30 CA) concluait à une mauvaise sensibilité (33%) mais une bonne spécificité (94%) justifiant l'intérêt d'un curage ganglionnaire systématique, même en l'absence de fixation ganglionnaire pré opératoire.

Aucune série dans la littérature n'a porté sur les performances spécifiques de la TEP-FDG dans l'évaluation de l'envahissement métastatique à distance.

#### 2.4.4. Présentation en IRS (octréotide-indium 111, octréoscan, TEP-DOTATOC)

Les IRS détectent les récepteurs à la somatostatine de type 2 (SST2) surexprimés par les tumeurs carcinoïdes bronchiques. Actuellement, deux imageries coexistent : la scintigraphie historique mono-photonique aux analogues de la somatostatine (ASM) utilisant comme radiopharmaceutique le pentétréotide marqué à l'émetteur gamma de moyenne énergie indium 111 (Octréoscan) et l'imagerie par émission de positons à l'édotréotide (DOTATOC) marqué à l'émetteur de positons Gallium 68.

Peu d'études portent sur les performances diagnostiques de l'octréoscan. On retiendra que les résultats sont hétérogènes et obtenus sur de petits effectifs. La sensibilité de détection du site primitif varie de 70 à 100% (69)(70). Par comparaison au TDM, l'octréoscan aurait une plus-value dans l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire médiastinal (72), mais peu dans la détection des métastases à distance et notamment des métastases hépatiques (71). L'octréoscan, utilisé pendant de longues années, est aujourd'hui délaissé au profit de la TEP-DOTATOC, qui se trouve être un examen moins contraignant, plus performant en raison d'une meilleure résolution spatiale et moins irradiant (71).

Les études s'accordent à dire que la sensibilité de la TEP-DOTATOC est supérieure dans les CT par rapport aux CA, variant de 90 à 100% et de 17 à 60% respectivement selon les études (72-76)(62). Une étude (avec un effectif de 46 patients) ne détecte pour autant aucune différence significative entre les CT et les CA (77). Peu d'études portent sur les performances de la TEP-DOTATOC dans l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire : une étude s'intéressant aux performances des IRS sur l'envahissement ganglionnaire avant prise en charge chirurgicale n'a montré aucune plus-value par rapport à la TDM ou à la TEP-FDG, mais la proportion d'octréoscan et de TEP n'était pas précisée dans cette série (78). Trois études mettent en avant les nouveaux sites métastatiques détectés grâce à la TEP-DOTATOC par rapport au TDM et l'impact sur la prise en charge thérapeutique que cela a pu avoir par la suite (62)(74)(77).

Enfin, l'évaluation par IRS est un pré-requis indispensable avant traitement par radiothérapie interne vectorisée (RIV) des formes métastatiques : une récente étude montre une maladie stable 3 mois après RIV chez 68% des CA et 44% des CT sélectionnés présentant une maladie évolutive ou des symptômes non contrôlés (79).

## 2.5. Le bilan d'extension initial : revue des différentes recommandations

L'enjeu principal autour de cette pathologie rare est d'harmoniser les pratiques à l'échelle nationale, mais également mondiale. On comptabilise 4 principales recommandations tirées des sociétés savantes pour guider la prise en charge des NNEs bronchiques des plus récentes aux plus anciennes : le référentiel Auvergne Rhône Alpes en oncologie thoracique dont les dernières recommandations datent de 2022 (11) ; l'European Society for Medical Oncology (ESMO), dont les dernières recommandations datent de 2021 (12) ; le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) dont les dernières recommandations datent de 2021 (9) ; et enfin une association entre le Commonwealth Neuroendocrine Tumor Research Collaboration (CNTRC) et la North American Neuroendocrine Tumor Society (NANTS) dont les dernières recommandations datent de 2020 (10) et visaient à mettre à jour les recommandations de l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) datant de 2015 (80).

Concernant le bilan biologique : les recommandations convergent en dehors de l'intérêt du dosage de la CgA. Alors que l'ESMO recommande ce dosage chez tous les patients, le CNTRC et le NANTS mettent en avant son manque d'intérêt compte tenu de sa faible sensibilité et son manque de valeur prédictive. Le dosage des 5 HIAA urinaires n'est recommandé qu'en cas de clinique évocatrice, tout comme celui du cortisol/ACTH et de l'IGF1. Le référentiel Auvergne Rhône Alpes précise de doser les 5 HIAA urinaires en cas de métastases hépatiques également, même sans syndrome carcinoïde. Il conviendra de réaliser une ETT en cas de syndrome carcinoïde et/ou de 5 HIAA urinaires supérieures à deux fois la normale.

Concernant le bilan d'imagerie morphologique : toutes s'accordent sur la nécessité de réaliser une TDM thoracique et abdominale avec temps artériel tardif. Le référentiel Auvergne Rhône Alpes et l'ESMO précisent l'intérêt de l'IRM hépatique en cas de lésion hépatique suspecte et en cas de localisation extra-hépatique. Sur point d'appel clinique uniquement, il conviendra de réaliser une imagerie cérébrale et une IRM osseuse.

Concernant le bilan d'imagerie fonctionnelle : les recommandations sont peu claires. L'examen de première intention à réaliser est une TEP aux Analogues de la Somatostatine (ASM), ou un Octréoscan si l'accès à la TEP est difficile. En cas de CA ou de forte suspicion d'envahissement métastatique à distance, l'examen de première intention est la TEP-FDG. Enfin, en cas d'IRS négative, il convient de compléter par une TEP-FDG. La TEP-DOTATOC trouve sa place dans les TNE métastatiques uniquement pour l'éligibilité à la RIV. Aucun référentiel ne suggère l'obligation d'obtenir une imagerie fonctionnelle avant prise en charge

chirurgicale. Le référentiel Auvergne Rhône Alpes précise que l'accès aux imageries fonctionnelles ne doit pas retarder la prise en charge en cas de tumeur résécable.

## 2.6. Le Traitement des TNE bronchiques

### 2.6.1. Traitement des maladies locales, localement avancées et les modalités de surveillance

Le traitement curatif et de première intention est la chirurgie associée à un curage médiastinal. En cas de CT, on privilégiera la chirurgie d'épargne pulmonaire, alors qu'en cas de CA, on privilégiera la lobectomie (11). Concernant l'intérêt d'un traitement adjuvant, les référentiels divergent. Tous s'accordent pour l'absence de traitement adjuvant en cas de CT. L'ESMO (13), contrairement au référentiel Auvergne Rhône Alpes (12), recommande un traitement adjuvant par radiothérapie et/ou chimiothérapie en cas de CA avec envahissement ganglionnaire N2. On soulignera que les études portant sur l'intérêt d'un traitement adjuvant sont rétrospectives, de faibles niveaux de preuve, sans évaluation du rapport bénéfice risque, avec très peu de comparaison entre les différentes thérapeutiques proposées. Une cohorte récente rétrospective de 662 patients opérés de CT ou CA n'a pas montré de différence significative sur la survie entre les patients avec ou sans traitement adjuvant (81) contrairement à 3 autres études rétrospectives, de plus faibles effectifs (82-84). Tous soulignent l'importance de présenter les cas en réunion de concertation multidisciplinaire, c'est-à-dire en France, en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) du Réseau National de prise en charge des Tumeurs neuro-Endocrines (RENATEN).

La surveillance post-opératoire fait partie intégrante de la thérapeutique compte-tenu d'une probabilité de récurrence variant de 5 % pour les CT à 20 % pour les CA (7). Le délai médian de récurrence est de 22 mois pour les CA, contre 50 mois pour les CT (85), avec un intervalle libre allant jusqu'à 224 mois dans certaines études (9), justifiant d'un suivi à long terme. Enfin, 33% des récurrences sont révélées sur un mode symptomatique, 38% de manière fortuite, et 23% par le dépistage systématique par TDM thoracique seule traduisant sa faible rentabilité diagnostique, ou le manque de suivi par imagerie morphologique. Aucune étude prospective publiée à ce jour ne guide la pratique concernant les modalités de surveillance post-opératoire. Le référentiel Auvergne Rhône Alpes (12) ne recommande pas la surveillance par TEP-FDG ni TEP-DOTATOC ; elles pourront être proposées en cas de suspicion de récurrence.

L'ESMO (13), le NCCN (10), le NANTS et le CNTRC (11) conseillent une surveillance par imagerie en limitant les irradiations, sans préciser le type d'imagerie et les modalités.

## 2.6.2. Traitement des maladies métastatiques

Les TNE pulmonaires métastatiques sont de meilleurs pronostics que ceux observés pour les autres néoplasies intra thoraciques, mais elles présentent une grande hétérogénéité évolutive, avec des taux de survie variant de 60% à 5 ans et de 25% à 10 ans (9). Cela traduit la possibilité de longues périodes de stabilité tumorale spontanée. La décision thérapeutique va dépendre de différents paramètres :

- Le caractère fonctionnel ou non de la tumeur
- Le caractère lentement progressif ou rapidement progressif
- Le type histologique : CT ou CA
- Le nombre et la localisation d'éventuelles métastases

Avant toute chose, la résection du primitif doit toujours être envisagée, d'autant plus si ce dernier entraîne des symptômes.

### 2.6.2.1. En cas de tumeurs fonctionnelles

En cas de tumeurs fonctionnelles, il conviendra de traiter pour contrôler le syndrome sécrétoire et éventuellement dans le même temps, l'évolution tumorale. Le traitement du syndrome carcinoïde se base sur les ASM, à libération prolongée et éventuellement à action rapide, qui sont plus efficaces sur les flushs que sur les diarrhées. Il existe une possibilité d'échappement malgré la majoration des doses et de la fréquence des prises. Le Telotristat etiprate, un inhibiteur de la tryptophane hydroxylase pourrait être utilisé en cas de syndrome carcinoïde réfractaire afin de diminuer le nombre de selles ; il n'est cependant actuellement pas disponible en France (86)(87). Les autres options thérapeutiques envisageables en cas de syndrome carcinoïde réfractaire sont l'utilisation des traitements loco-régionaux : les techniques d'embolisations ou de cytoréductions lors de métastases hépatiques. La RIV représente également une option potentielle. Le traitement de l'hypercortisolisme rejoindra les thérapeutiques habituelles discutées en RCP par métopirone, kétoconazole, mitotane, osilodrostat, voire surrénalectomie bilatérale de sauvetage.

#### 2.6.2.2. En cas de tumeurs lentement progressives ou de CT

En cas de tumeurs lentement progressives ou de CT, la surveillance sera de rigueur. Les ASM n'ont pas d'AMM dans les TNE bronchiques contrairement aux TNE digestives mais sont utilisés en pratique courante. Les études CLARINET (88) et PROMID (89) ont montré un effet tumorostatique des ASM, avec un gain de survie sans progression par rapport au placebo dans les TNE digestives de bas grade. En parallèle, les ASM semblent améliorer la survie sans progression des TNE bronchiques fonctionnelles ou des TNE bronchiques à croissance tumorale lente (90). L'étude LUNA confirme l'efficacité anti tumorale du pasiréotide avec une survie sans progression de 39% à 9 mois, contre 33% dans le groupe Evérolimus, sans différence significative pour les CT ou les tumeurs lentement progressives (91).

#### 2.6.2.3. En cas de tumeurs rapidement progressives ou de CA

En cas de tumeurs rapidement progressives ou de CA, le traitement de première intention, qui est également le seul traitement ayant une AMM dans les TNE bronchiques métastatiques est l'Evérolimus, un inhibiteur de mTOR. L'Evérolimus a d'abord démontré un gain de survie sans progression versus placebo dans les TNE pancréatiques avec l'étude RADIANT 3 (92). RADIANT 2 (93) révèle que, dans les TNE bronchiques progressives, la survie sans progression est meilleure avec l'association ASM et Evérolimus qu'ASM seul. L'essai RADIANT 4 (94) a démontré un gain significatif de survie sans progression sous Evérolimus versus placebo pour les TNE bronchiques avancées non fonctionnelles.

En cas de formes rapidement progressives ou échappant aux traitements par ASM et Evérolimus, la chimiothérapie doit être discutée en RCP. Elle sera à base de :

- Temolozomide seule ou en association avec la capecitabine (CAPTEM). L'efficacité serait corrélée à l'activité de l'enzyme méthylguanine-ortho-méthyltransférase (MGMT) (95-97)
- Oxaliplatine en association avec la gemcitabine (GEMOX) ou 5- fluorouracile-oxaliplatine (FOLFOX), avec un taux de réponse objective de 20% et une médiane de survie sans progression de 15 mois (98).

La RIV consiste à administrer un médicament radiopharmaceutique qui va se fixer spécifiquement sur des cibles tumorales dans le but d'irradier de manière ciblée le tissu tumoral en préservant les tissus sains. Les récepteurs à la somatostatine hyperexprimés dans les TNE digestives et bronchopulmonaires sont des cibles idéales. La condition d'accès à la RIV est donc l'expression des récepteurs à la somatostatine. La RIV a obtenu une AMM dans les TNE gastropancréatiques suite à la parution de l'étude NETTER 1 (99) démontrant que l'octréotate marqué au Lutétium[177 Lutetium- DOTA]-TATE (Lutathera®) augmentait la survie sans progression des patients présentant une TNE G1-G2 avancée de l'intestin moyen progressive par comparaison à l'Octréotide 60 mg mensuel seul. Les données d'expériences rétrospectives dans les TNE bronchopulmonaires, semblent indiquer un intérêt de la RIV dans ces tumeurs (100-102). Depuis peu en France, la RIV est disponible dans le cadre d'une Prescription Compassionnelle d'Utilisation (PCU) pour le traitement des TNE bronchiques. Son utilisation est réservée aux TNE bronchiques métastatiques ou localement avancées inopérables, progressives ou de formes sécrétantes non contrôlées et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur l'imagerie TEP-DOTATOC. L'indication est proposée en RCP nationale RENATEN, après échec ou contre-indication d'un traitement par Evérolimus.

#### 2.6.2.4. En cas de métastases localisées et résécables

Les traitements loco-régionaux doivent être envisagés pour les métastases hépatiques ou osseuses quand cela est possible. En cas de métastases hépatiques unique ou multiples mais limitées à un lobe, la chirurgie peut être envisagée. En cas de métastases hépatiques diffuses ou inaccessibles à un geste de résection complète, des techniques d'embolisation (chimio-embolisation, radio-embolisation) devront être discutées. La radiofréquence est utile à visée d'épargne parenchymateuse. En cas de métastases osseuses symptomatiques ou menaçantes, les traitements loco-régionaux pourront être discutés et associés : chirurgie, radiothérapie, radiofréquence et cryothérapie.

### 3. Matériels et méthodes

Notre étude est observationnelle, rétrospective, monocentrique menée au CHU de Nantes.

#### 3.1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est de déterminer les performances de la TEP-DOTATOC dans le bilan lésionnel initial (détection du primitif, de l'envahissement ganglionnaire et métastatique à distance), en pré-opératoire, chez des patients présentant une NNE bronchique bien différenciée.

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- De comparer les performances de la TEP-DOTATOC à celles de la TEP-FDG et de la TDM
- De déterminer l'impact de la TEP-DOTATOC dans la prise en charge thérapeutique initiale.
- De dresser un tableau des pratiques de prise en charges des NNEs bronchiques au CHU de Nantes et dans sa région.

#### 3.2. Population à l'étude

Les patients avec diagnostic de TNE bronchique (CT ou CA ou Tumeurs NOS ou DIPNECH) ont été identifiés rétrospectivement par le recueil anatomopathologique du service d'Anatomopathologie et Cytologique du CHU de Nantes et le réseau national d'Oncologie de Pays de la Loire (réseau OncoPL). Seuls les patients ayant bénéficié d'une TEP-DOTATOC réalisée sur les centres TEP du CHU de Nantes et sur la plateforme commune TEP CHU-ICO de Saint Herblain ont été inclus dans l'étude. Le recueil a été réalisé du 1<sup>er</sup> janvier 2016, date de déploiement généralisé de la TEP-DOTATOC, au 31 Décembre 2021 ; soit un recueil sur 6 ans.

Les critères d'inclusions étaient :

- Réalisation d'une TEP-DOTATOC avant la prise en charge chirurgicale ou médicale,
- Preuve anatomopathologique de CT ou CA ou Tumeur NOS ou DIPNECH par pièce opératoire ou biopsie,
- Les tumorlets étaient inclus.

Les critères d'exclusions étaient :

- CT ou CA ou Tumeur NOS diagnostiqué avant 2016,

- NNEs peu différenciées : CBPC et CNEGC,
- TNE extra-bronchique.

Les examens TEP-FDG disponibles des patients inclus ont été analysés. Lorsque les images TEP-FDG n'étaient pas disponibles, nous nous sommes appuyés sur les comptes rendus pour les analyses, ou sur les données informées par écrit dans le registre du réseau oncoPL.

Les données cliniques, biologiques et radiologiques ont été collectées rétrospectivement en recueillant : les données démographiques (âge au diagnostic, sexe), le mode de révélation de la maladie, l'association éventuelle à une NEM1, le taux de CgA, la présence d'un syndrome sécrétoire, les comptes-rendus des TDMs, le type de chirurgie, le curage ganglionnaire, les traitements systémiques.

Les données anatomopathologiques ont été recueillies : le type histologique (CT ou CA), la présence de DIPNECH, la taille de la tumeur, la présence de ganglions (pN+), l'index Ki67, l'IM, et la présence de nécrose.

### 3.3. Techniques d'acquisition des TEP-DOTATOC et FDG

Les examens par TEP-DOTATOC ont tous été réalisés au CHU de Nantes selon un protocole standardisé. Les examens par TEP-FDG ont été réalisés dans plusieurs centres, au CHU de Nantes et dans des hôpitaux périphériques selon les protocoles de chacun.

Les TEP-DOTATOC ont été acquises dans un délai moyen de 62 minutes ( $\pm 5$  minutes) après l'injection du traceur. L'activité injectée moyenne était de 155,7MBq ( $\pm 16,3$ ). Les TEP-FDG ont été acquises dans un délai moyen de 58 minutes ( $\pm 6$ ) après l'injection du traceur. L'activité injectée moyenne était de 234,8MBq ( $\pm 60,3$ ).

Les acquisitions TEP ont été réalisées du vertex à mi-cuisse associée à une TDM faible dose sans injection de produit de contraste iodé pour la correction de l'atténuation pour tous les patients.

### 3.4. Récolte des données en TEP-DOTATOC et en TEP-FDG

Les TEP-DOTATOC et les TEP-FDG ont été relues de manière rétrospective par une interne et relecture seniorisée par Docteur Ansquer.

Une fixation focale était considérée comme pathologique si elle ne correspondait pas à la bio-distribution physiologique des traceurs, à savoir : dans l'hypophyse, la rate, les surrénales, les

voies urinaires pour le 68Ga-SMSa ; et dans le cerveau, le cœur, les voies urinaires et digestives pour le 18FDG. Une fixation focale était considérée comme pathologique lorsqu'elle était supérieure au bruit de fond environnant en analyse visuelle, et lorsque l'intensité de fixation évaluée par la SUV maximale (Standardized Uptake Value) était supérieure à la SUV moyenne vasculaire déterminée au niveau de l'aorte.

Une analyse qualitative visuelle de la fixation du traceur DOTATOC et FDG au niveau du site tumoral primaire a été qualifiée selon un score visuel établi se rapprochant du score de Krenning utilisé pour la scintigraphie à l'Octréoscan :

- Grade 0 : aucune fixation
- Grade 1 : fixation strictement inférieure à celle du foie
- Grade 2 : fixation égale ou supérieure à celle du foie mais inférieure à fixation de la rate en DOTATOC, et fixation considérée comme franche en TEP-FDG
- Grade 3 : fixation supérieure ou égale à celle de la rate pour la TEP DOTATOC, et fixation considérée comme très intense en TEP-FDG.

Une analyse quantitative des sites tumoraux primitifs et secondaires a été réalisée par la mesure de la SUVmax et par le calcul des ratios de fixation SUV max lésionnel sur la SUV moyenne du foie sain.

Pour les atteintes ganglionnaires, les sites atteints détectés par les TEP étaient classés : N1 pour les localisations péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales, N2 pour les atteintes médiastinales homolatérales ou sous-carénaires, N3 en cas d'atteintes médiastinales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.

Les fixations sur les autres sites anatomiques ont été relevées.

Lorsque les examens de TEP-FDG n'étaient pas disponibles à la relecture, nous avons récolté les données des comptes rendus ou les données renseignées en RCP.

### 3.5. Récolte des données en TDM

Les données figurant sur les comptes rendus des TDM thoraco-abdominales ont été récoltées : la localisation de la tumeur primitive bronchique et sa taille, la présence de ganglions locorégionaux, et les sites de lésions suspectes à distance. Lorsque les comptes-rendus n'étaient pas disponibles, nous nous sommes appuyés sur les informations renseignées lors des RCP.

### 3.6. Analyses statistiques

Nous avons réalisé nos statistiques en utilisant le gold standard défini comme suit :

- le gold standard pour la tumeur primitive était l'analyse anatomopathologique d'une biopsie ou de la pièce opératoire.

- le gold standard pour l'envahissement ganglionnaire des patients opérés avec curage était l'analyse anatomopathologique du curage. Le gold standard des patients non opérés mais non métastatiques étaient les données des TDM et du suivi morphologique. Nous avons considéré que les patients métastatiques présentaient a fortiori un envahissement ganglionnaire.

- le gold standard pour l'envahissement métastatique à distance étaient les données anatomo-pathologiques, quand disponibles, et sinon les données du suivi morphologique

Les variables quantitatives ont été décrites en utilisant la moyenne et les écarts types.

Les variables catégorielles ont été décrites par les effectifs et les pourcentages de chacune des modalités. Les variables catégorielles ont été analysées à l'aide d'un test Exact de Fisher. Le seuil de significativité  $\alpha$  était fixé à 0,05.

Nous avons calculé les performances diagnostiques de la TEP-DOTATOC et de la TEP-FDG de la tumeur primitive à l'aide des grades, en y indiquant l'intervalle de confiance à 95%. Le seuil de grade 2 a été choisi pour considérer des tumeurs comme fixant de manière significative. Les performances de la TEP DOTATOC ont été décrites sur l'ensemble de la cohorte. Les performances de la TEP FDG ont été décrites chez les patients ayant bénéficié des deux examens à la fois. Les calculs de sensibilité de chaque TEP selon chaque type histologique n'ont pas été réalisés compte tenu du faible effectif.

Compte tenu des activités métaboliques des cellules différentes selon les traceurs utilisés, nous n'avons pas comparé les moyennes de SUVmax entre la TEP-DOTATOC et la TEP-FDG ; nous avons fait le choix de comparer les ratioSUVmax/SUVmoyfoie, à l'aide d'un test de Mann Whitney Wilcoxon. Nous n'avons pas comparé les moyennes selon les types histologiques compte tenu du faible nombre de patient.

Les performances de la TEP-DOTATOC, de la TEP-FDG et de la TDM dans l'envahissement ganglionnaire ont été calculées sur l'ensemble de la population ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire, en y associant l'intervalle de confiance à 95%. Nous n'avons pas calculé les performances selon les types histologiques compte tenu des faibles effectifs.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide du logiciel Prism.

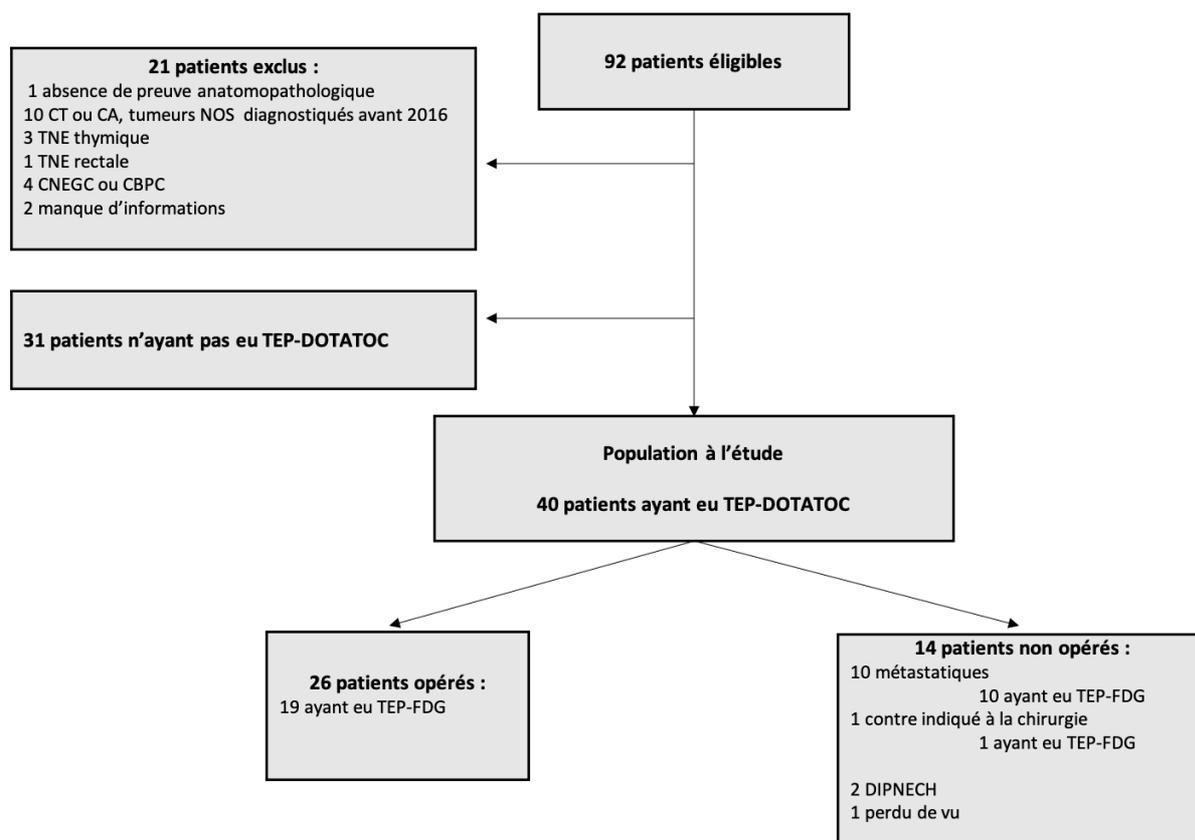
## 4. Résultats

### 4.1. Population

#### 4.1.1. Les caractéristiques de la population

##### 4.1.1.1. La taille de la population

Les recueils du service d'Anatomopathologie et de Cytologie du CHU de Nantes et du réseau national d'oncologie des Pays de la Loire ont permis d'identifier 92 patients éligibles à l'inclusion. Vingt et un patients ont été exclus (Figure 1). Trente et un patients n'ont pas été inclus car ils n'avaient pas eu de TEP-DOTATOC avant leur prise en charge chirurgicale ou systémique. Au total, 40 patients ont été inclus. Parmi ces 40 patients, 14 patients n'ont pas été opérés et 30 patients ont eu également une imagerie par TEP-FDG avant prise en charge. Les raisons des exclusions des patients et de la non réalisation d'une chirurgie sont indiquées dans le Flow chart (Figure 1).



CT, Carcinoïde typique ; CA, Carcinoïde Atypique ; TNE, Tumeur Neuro-Endocrine ; CNEGC, Carcinome Neuro-Endocrine à Grande Cellule ; CBPC, Carcinome Bronchique à Petites Cellules ; DIPNECH, Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell hyperplasia

Figure 1: Flow Char

#### 4.1.1.2. Les caractéristiques clinico-biologique de la population à l'étude. Comparaison des patients métastatiques et non métastatiques (Tableau 1)

La majorité des patients étaient des femmes (72,5%), avec significativement plus de femmes chez les patients non métastatiques que chez les patients métastatiques ( $p = 0,004$ ). L'âge médian au diagnostic était de 59 ans (de 24 à 78 ans), avec un âge médian significativement plus élevé de 12 années chez les patients métastatiques que non métastatiques (69 vs 57 ans,  $p = 0,0026$ ). Deux hommes étaient atteints de NEM1, dont un patient diagnostiqué d'une TNE bronchique sur recherche systématique dans le cadre de son suivi de la NEM1. Le deuxième patient atteint de NEM1 a été diagnostiqué car il était symptomatique. Les modes de révélation principaux étaient la toux ( $n = 12/40$ ) ou une découverte fortuite ( $n = 12/40$ ). Il n'existait pas de différence significative sur le mode de révélation entre les patients métastatiques et non métastatiques. Il existait 15 patients tabagiques sur 40, contre 16 non-fumeurs, et 9 pour qui le statut tabagique n'était pas renseigné. Il n'existait pas de différence significative entre les patients métastatiques et non métastatique sur le facteur tabac.

Les concentrations de CgA ont été mesurées dans 47,5% des cas. Sur les 6 patients sur 11 métastatiques pour qui nous avons la CgA, tous avaient une concentration augmentée.

La recherche à l'interrogatoire d'un syndrome carcinoïde clinique n'était pas mentionnée, mais les taux de 5-HIAA urinaires ont été mesurés chez 14 patients (35% dans cas), dont 2 des 11 patients métastatiques. Seuls 2 patients sur 14 avaient une concentration de 5HIAA urinaires supérieure à 2 fois la norme : un patient pluri-métastatiques (foie, os, surrénale, cerveau) et un patient avec un CT de 7cm avec envahissement ganglionnaire. Un seul syndrome fonctionnel a été rapporté, correspondant à un hypercortisolisme ACTH-dépendant, chez un patient présentant un CT de 12mm, sans envahissement ganglionnaire à l'anatomopathologie, et sans métastase à distance.

Des explorations morphologiques supplémentaires ont été réalisées chez 15 patients. Quinze patients ont eu une TDM cérébrale (37,5%) : l'indication a été posée chez 5 patients pour bilan d'extension devant la découverte d'autres lésions suspectes en TDM, et chez 10 patients non métastatiques à titre systématique pour compléter le bilan d'extension lésionnel. Trois patients (7,5%) ont eu une IRM hépatique dans un cas pour caractérisation d'une lésion suspecte vue en TDM, et dans deux autres cas pour bilan d'extension systématique.

		Cohorte (n=40)	Patients M- (n=29)	Patients M+ (n = 11)	P value M- vs M+
<i>Genre</i>	Féminin	29 (72,5%)	24 (83%)	5 (45,5%)	0,04
	Masculin	11 (27,5%)	5 (17%)	6 (54,5%)	
<i>Âge au diagnostic</i>	<30 ans	2 (5%)	2 (7%)	0	0,0026
	30-49ans	8 (20%)	7 (24%)	1 (9%)	
	50-69ans	20 (50%)	15 (52%)	5 (45,5%)	
	>70ans	10 (25%)	5 (17%)	5 (45,5%)	
	Moyenne (min/max)	58 (24-78)	54,5 (24-74)	67,5 (48-78)	
	Médiane	59	57	69	
<i>Tabac</i>	Oui	15 (37,5%)	12 (41,5%)	3 (27%)	0,65
	Non	16 (40%)	14 (48,5%)	2 (18%)	
	NR	9 (22,5%)	3 (10%)	6 (55%)	
<i>NEM 1 Mode</i>	Oui	2 (5%)	2 (7%)	0	0,99
	Toux	12 (26%)	9 (26%)	3 (25%)	0,99
<i>De découverte</i>	Fortuite *	12 (26%)	10 (29%)	2 (17%)	0,45
	Douleur thoracique	6 (13%)	5 (15%)	1 (8%)	0,99
	Autre **	5 (11%)	1 (3%)	4 (34%)	0,015
	Dyspnée	5 (11%)	5 (15%)	0	0,29
	Pneumopathie	4 (9%)	3 (9%)	1 (8%)	0,99
	Hémoptysie	2 (4%)	1 (3%)	1 (8%)	0,47
<i>TNE fonctionnelle</i>	ACTH	1(2,5%)	1 (3%)	0	0,99
	Non	39 (97,5%)	28 (97%)	11 (100%)	
<i>5 HIAA urinaires</i>	>2N	2 (5%)	1 (3%)	1 (9%)	0,27
	<2N	12 (30%)	11 (38%)	1 (9%)	
	NR	26 (65%)	17 (59%)	9 (82%)	
<i>Chromogranine A</i>	<N	9 (22,5%)	9 (31%)	0	0,01
	>N	10 (25%)	4 (14%)	6 (45,5%)	
	NR	21 (52,5%)	16 (55%)	5 (54,5%)	
	Moyenne (min-max) (ng/ml)	487 (24- 3623)	421 (24-3623)	609 (102-2073)	
	Médiane (ng/ml)	102	90	216	

\* Au cours d'une insuffisance cardiaque, IRM cardiaque, suivi cardiomyopathie dilatée, suivi néoplasique rein, thyroïde et digestif, infection COVID 19, Coupes hautes sur TDM abdominale réalisé pour des douleurs abdominales, TDM pour raison non renseignée, radiographie pulmonaire pour raison non renseignée, IRM foie pour raison non renseignée.

\*\* exploration d'un hypercorticisme ACTH dépendant, asthme non contrôlé, Recherche d'un primitif face à une anémie, une fracture pathologique, surveillance systématique au cours de la NEM 1

M-, non métastatique ; M+, métastatique ; NR, non renseigné ; ACTH, Hormone Adrénocorticotrope ; N, normale ; 5-HIAA, 5-HydroxyIndole Acetic Acid ; NEM, Néoplasie Endocrinienne Multiple ; TNE, Tumeur Neuro-Endocrine

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-biologiques de la population à l'étude. Comparaison des patients métastatiques (M+) et des patients non métastatiques (M-).

Parmi les 7 patients métastatiques hépatiques, 1 seul a eu une IRM hépatique au moment du bilan lésionnel initial. Les patients qui avaient bénéficié d'une IRM hépatique avaient également tous bénéficié d'une TDM cérébrale ce qui souligne la volonté d'un bilan d'extension complet.

#### 4.1.1.3. Les caractéristiques anatomo-pathologiques de la population à l'étude. Comparaison des patients métastatiques et non métastatiques (Tableau 2).

Parmi les 26 tumeurs opérées, 22 étaient des CT, 3 des CA et 1 était une DIPNECH isolée symptomatique qui n'a pas eu de curage ganglionnaire. Parmi les 22 CT opérés, 3 présentaient à l'anatomopathologie un aspect de DIPNECH associé. Un patient opéré présentait 2 CT considérées comme des tumeurs primitives, associées à un envahissement ganglionnaire, sans métastase à distance mais dont nous ne pouvons affirmer le caractère non métastatique avec certitude sur l'absence de suivi. Sur les 14 tumeurs non opérées, 12 étaient classées tumeurs NOS selon la nouvelle classification OMS 2021 et 2 étaient classées DIPNECH. Parmi les 11 tumeurs métastatiques, une seule a été opérée et se trouvait être un CA, les 10 autres tumeurs n'ont pas été opérées et sont donc classifiées NOS.

La majorité des tumeurs avaient une taille inférieure à 30mm, c'est-à-dire T1 (n = 26/40) selon la classification TNM 8<sup>ème</sup> édition. Les tumeurs métastatiques étaient significativement plus volumineuses que les non métastatiques avec une taille médiane de 33mm contre 20mm (p = 0,0198), et de manière significativement supérieure à 30mm par rapport aux non métastatiques (p = 0,016). Cinq CT pT1 étaient associés à des tumorlets.

Le Ki67, l'index mitotique et la nécrose n'ont pas été renseignés dans 15%, 17,5% et 47,5% des cas respectivement à l'anatomopathologie. Le Ki67 moyen sur l'ensemble de la cohorte était de 6,2%. Les patients métastatiques avaient un Ki67 significativement plus élevé que les patients non métastatiques (11,5% vs 4,6%, p 0,0216).

Il n'existait pas de différence significative sur l'IM entre les patients métastatiques et non métastatiques (IM  $\geq$  2 dans 27% versus  $\geq$  2 dans 10,5% des cas respectivement). Nous n'avons pu mettre en évidence de différence concernant la nécrose entre patients métastatiques et non métastatiques devant le grand nombre de données manquantes.

		Cohorte (n=40)	Patients M- (n=29)	Patients M+ (n=11)	P M-vs M+	
<i>Outils anatomopathologiques</i>	Pièce chirurgicale	26 (65%)	26 (90%)	1 (9%)		
	Biopsie site primitif	9 (22,5%)	2 (7%)	7 (64%)		
	Désobstruction bronchique	2 (5%)	1 (3%)	-		
	Biopsie métastase *	3 (7,5%)	-	3 (27%)		
<i>Anatomopathologie</i>	CT	22 (55%)	22 (76%)	-		
	CA	3 (7,5%)	2 (7%)	1 (9%)		
	Dipnech	3 (7,5%)	3 (10%)	-		
	NOS	12 (30%)	2 (7%)	10 (91%)		
<i>Taille**</i>	T1	26 (65%)	23 (79%)	3 (27%)	0,016***	
	T2	4 (10%)	1 (4%)	3 (27%)	0,0198	
	T3	2 (5%)	1 (4%)	1 (9%)		
	T4	1 (2,5%)	1 (4%)	0		
	Tumorlets	3 (7,5%)	3 (9%)	0		
	NR	4 (10%)	0	4 (37%)		
	Moyenne (mm)	25,4	24,31	35,7		
	Médiane (min-max) (mm)	21,5 (8-100)	20 (8-100)	33 (20-65)		
	<i>Envahissement pN</i>	Oui	7/25 (30%)	6/25 (24%)	1/25	
		Non	18/25 (67,5%)	19/25 (76%)	-	
<i>Ki67</i>	<5%	19 (47,5%)	18 (62%)	1 (9%)	0,011****	
	Entre 5 et 20%	14 (35%)	8 (28%)	6 (55%)	0,0343	
	>20%	1 (2,5%)	0	1 (9%)		
	NR	6 (15%)	3 (10%)	3 (27%)		
	Moyenne	6,2	4,6	11,5		
	Médiane (min-max)	4 (0,9-29)	4 (0,9-16,7)	10 (1-29)		
<i>IM</i>	<2/10HPF	27 (67,5%)	23 (79%)	4 (36,5%)	0,09	
	≥ 2/10HPF	6 (15%)	3 (10,5%)	3 (27%)		
<i>Nécrose</i>	NR	7 (17,5%)	3 (10,5%)	4 (36,5%)		
	Oui	4 (10%)	2 (7%)	2 (18%)	0,0797	
	Non	17 (42,5%)	16 (55%)	1 (9%)		
	NR	19 (47,5%)	11 (38%)	8 (73%)		

\* Site biopsie métastatique : os, foie, ganglions médiastinaux.

\*\* Taille sur les pièces anatomopathologiques pour les tumeurs opérées, taille sur l'imagerie TDM pour les tumeurs non opérées.

\*\*\* différence entre les T1 et les T supérieur ou égal à T2 dans le groupe M- et le groupe M+.

\*\*\*\* différence entre un Ki67<5% et un Ki67 supérieure ou égale à 5% entre les M- et les M+.

M-, non métastatique ; M+, métastatique ; DIPNECH, Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia ; NR, non renseigné. ; CT, carcinome typique ; CA, carcinome atypique ; pN, envahissement ganglionnaire à l'anatomopathologie sur les 25 curages de la cohorte ; IM, Index mitotique ; HPF, High Power Field (nombre de mitose pour 10 champs).

P value calculée à l'aide du Test Exact de Fisher pour les variables catégorielles et à l'aide d'un test de Mann Whitney pour les variables non catégorielles.

Tableau 2 Caractéristiques anatomopathologiques de la population à l'étude. Comparaison des patients métastatiques (M+) et des patients non métastatiques (M-)

#### 4.1.2. Les prises en charge thérapeutiques

##### 4.1.2.1. Les prises en charge chirurgicales

Vingt-six patients ont été opérés, dont un métastatique, la majorité par lobectomie (n = 21/26). Trois patients ont eu une bilobectomie (n = 3/26). La DIPNECH avec tumorlet opérée a bénéficié d'une résection atypique avec résection des nodules. Le type de chirurgie n'était pas connu pour un patient.

Tous les patients opérés ont eu un curage ganglionnaire sauf le patient présentant une DIPNECH.

Un seul des 11 patients métastatiques a été opéré sur décision de RCP, alors que les TEP le classaient métastatique. Sa prise en charge chirurgicale a consisté en une bilobectomie. Par la suite, il a reçu un traitement par ASM.

##### 4.1.2.2. Les prises en charge systémiques et les traitements loco-régionaux.

Sur les onze patients métastatiques, le traitement d'un patient n'a pas été renseigné. Treize patients ont eu un traitement systémique ou loco-régional à la suite du bilan lésionnel initial, dont 11 patients classés métastatiques par les examens, 1 DIPNECH et 1 patient contre-indiqué à la chirurgie. Cinq patients ont eu un traitement systémique ou loco-régional au cours du suivi, dont 2 patients métastatiques et 3 DIPNECH.

Onze patients ont reçu des ASM au diagnostic et 5 au cours de suivi. Parmi ces 11 patients, 9 étaient classés métastatiques, 1 était non métastatique mais contre-indiqué à la chirurgie devant sa symptomatologie respiratoire, et 1 présentait une DIPNECH non opérée. Parmi les 5 patients ayant eu des ASM au cours du suivi, l'indication fut portée pour 2 devant des métastases, et pour 3 devant des DIPNECH. Parmi les 3 DIPNECH, il y avait 1 patient opéré 12 mois auparavant pour cela, 1 patient qui présentait également un CT opéré 12 mois auparavant et 1 patient présentant une DIPNECH non opérée.

Un patient métastatique a reçu au cours de son suivi un inhibiteur de m-TOR, après une thérapie par ASM.

Deux patients métastatiques ont reçu de la chimiothérapie. Parmi eux, un patient avait été classé comme CBPC et avait donc reçu une chimiothérapie type CBPC au diagnostic. Le second

patient avait reçu de la chimiothérapie (molécules non précisées), après avoir continué d'évoluer sous ASM et inhibiteur de m-TOR.

Un patient métastatique pulmonaire au diagnostic a eu une cryoablation pulmonaire.

Aucune RIV n'a été administrée.

#### 4.2. Performances de la TEP-DOTATOC pour la détection du primitif. Comparaison à la TEP-FDG.

##### 4.2.1. Performances de la TEP-DOTATOC pour la détection du primitif chez l'ensemble de la cohorte

###### 4.2.1.1. Analyse visuelle qualitative de fixation du DOTATOC (Tableau 3 et 4)

La TEP DOTATOC était significativement positive (fixation supérieure ou égale au foie) chez 29 patients sur 40 soit une sensibilité de 72,5% (IC95% 0,57-0,84) dans la détection du primitif, toutes types histologiques confondus, sur l'ensemble de notre cohorte de 40 patients (*Tableau 3*).

La TEP-DOTATOC montrait une fixation significative chez 19/22 patients avec CT (soit 87%), dont 14/22 (soit 64%) d'un grade 3, mais uniquement chez 2/3 patients (66%) avec CA, dont 1/3 d'un grade 3, et chez 7/11 patients métastatiques (soit 64%), dont 2/11 d'un grade 3 (soit 18%). Chez les 26 patients non métastatiques (CA et CT, en excluant les DIPNECH), la fixation du DOTATOC était significative chez 22 patients, soit 84,5% des cas, dont 17 d'un grade 3 (65,5%). Aucune des 3 DIPNECHs ne montraient de fixation significative (Grade 0).

###### 4.2.1.2. Analyse semi-quantitative de la fixation du DOTATOC (Tableau 5)

Les tumeurs fixaient le DOTATOC avec une moyenne de SUV max de 32,4 ( $\pm 26$ ). Les CT étaient les tumeurs présentant une fixation la plus importante avec une moyenne de SUVmax à 45,4 ( $\pm 29,3$ ), contre 16,5 ( $\pm 13,5$ ) pour les CA. Les lésions de DIPNECH ne fixaient que très faiblement avec une moyenne de SUVmax de 1,8 ( $\pm 0,7$ ). Enfin, les tumeurs métastatiques

fixaient moins intensément que les non métastatiques avec une moyenne de SUVmax de 13,2 ( $\pm 0,9$ ) vs 42,9 ( $\pm 27,1$ ).

Grade (Qualitatif)	0	1	2	3	Se (IC 95%)*	VPP (IC 95%)
Tumeurs, n	3/40 (7,5%)	8/40 (20%)	10/40 (25%)	19/40 (47,5%)	72,5% (0,57- 0,84)	100% (0,88- 1,0)

Se, sensibilité ; VPP, Valeur prédictive positive.

\* Calcul de la sensibilité en utilisant le seuil de grade 2 comme significativement positif.

Tableau 3 : Analyse qualitative de fixation des tumeurs primitives de la cohorte à la TEP-DOTATOC (n=40). Calcul des performances diagnostiques.

Histologie	CT (n=22)	CA (n=3)	DIPNECH (n=3)	M+ (n=11)	M- (hors DIPNECH) (n=26)
Grade 0	0/22	0/3	3/3 (100%)	0	0
Grade 1	3/22 (13%)	1/3 (33%)	0	4/11 (36%)	4/26 (15,5%)
Grade 2	5/22 (23%)	1/33 (33%)	0	5/11 (46%)	5/26 (19%)
Grade 3	14/22 (64%)	1/33 (33%)	0	2/11 (18%)	17/26 (65,5%)

CT, Carcinoïde Typique ; CA, Carcinoïde Atypique ; DIPNECH, Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia ; M+, tumeur avec envahissement métastatique à distance ; M-, tumeur sans envahissement métastatique à distance ;

Tableau 4 : Analyse qualitative de fixation des tumeurs primitives de la cohorte à la TEP-DOTATOC selon leur type histologique.

SUV max	Cohorte (n=40)	CT (n=22)	CA (n=3)	M+ (n=11)	M- (hors DIPNECH) (n=26)	DIPNECH (n=3)
Moyenne (SD)	32,4 (+/-26)	45,4 ( $\pm$ 29,3)	16,5 ( $\pm$ 13,5)	13,2 ( $\pm$ 0,9)	42,9 ( $\pm$ 27,1)	1,8 ( $\pm$ 0,7)
Valeur minimale	0,8	1,9	3,7	2,2	1,9	0,8
Valeur maximale	104,3	104,3	37	46,9	104,3	2,8
/Suv moy Foie (SD)	6,3 ( $\pm$ 5,3)	8,2 ( $\pm$ 5,2)	3,7 ( $\pm$ 3,6)	2,3 ( $\pm$ 1,6)	8,7 ( $\pm$ 5,7)	0,3 ( $\pm$ 0,1)

CT, Carcinoïde Typique ; CA, Carcinoïde Atypique ; NOS, tumeurs NOS ; M+, tumeur avec envahissement métastatique à distance ; M-, tumeur sans envahissement métastatique à distance ; DIPNECH, Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia ; SUV, Standardized Uptake Value

Tableau 5 : analyse quantitative de fixation des tumeurs primitives de la cohorte à la TEP-DOTATOC (n=40) selon leur type histologique.

#### 4.2.2. Performances de la TEP-FDG. Comparaison à la TEP-DOTATOC chez les patients ayant bénéficié des 2 examens.

##### 4.2.2.1. Analyses visuelles qualitative et quantitative de fixation du FDG. Comparaison selon les types histologiques. (Tableau 6).

Trente patients ont eu une exploration par TEP-FDG. Sur ces 30 patients, 3 d'entre eux ont été exclus des analyses concernant le site primitif puisque ni les images de TEP-FDG ni leurs comptes-rendus n'ont pu être récupérés.

La TEP FDG était significativement positive (fixation supérieure ou égale au foie) chez 20 patients sur 27 soit une sensibilité de 74% (IC95% 0,55-0,87) dans la détection du primitif, tout type histologique confondu. La fixation en FDG était significative pour 8 tumeurs métastatiques sur 9 (soit 89%) contre 12 tumeurs non métastatiques sur 18 (soit 65,5%). Les fixations du FDG n'étaient pas significatives pour 5 CT sur 15, soit 33,5%, et pour 1 CA sur 3, soit 33%.

En analyse quantitative, sur l'ensemble de la cohorte, tout type histologique confondu, la moyenne de SUV max était de 5,7 ( $\pm 2,7$ ). La moyenne de SUV max était de 4,5 ( $\pm 2,2$ ) pour les CT et de 5,74 ( $\pm 1,9$ ) pour les CA. La moyenne de SUVmax était de 7,2 ( $\pm 3,1$ ) chez les patients métastatiques et 4,9 ( $\pm 2,5$ ) chez les patients non métastatiques

##### 4.2.2.2. Comparaison des analyses visuelles qualitatives de fixation du DOTATOC et du FDG sur la cohorte et selon les types histologiques (Tableau 6).

Sur les 27 patients ayant bénéficié des 2 imageries, les sensibilités des TEP-DOTATOC et TEP FDG était sensiblement similaires avec une sensibilité de 70,4% (IC 95% 0,52- 0,84) en TEP-DOTATOC, contre une sensibilité de 74% (IC 95% 0,55-0,87) en TEP-FDG.

Sur les 15 CT, 11 fixaient de manière significative le DOTATOC et 10 le FDG. Cependant, les CT fixaient de manière plus intense le DOTATOC avec 8 tumeurs sur 15 présentant une fixation de grade 3 contre 1 tumeur sur 15 pour le FDG. Finalement, parmi ces 15 CT, le grade de fixation du DOTATOC était supérieur à celui du FDG pour 9, équivalent pour 2 et inférieur pour 4. Les CT qui fixaient plus intensément le DOTATOC que le FDG étaient plus volumineuses avec

une taille de 28,8mm ( $\pm 16$ ) vs 11,8mm ( $\pm 1,8$ ) ( $p=0,02$ ). Il n'existait pas de différence de fixation selon le Ki67 avec un Ki67 moyen à 4,6% pour les tumeurs qui fixaient plus le DOTATOC et à 4,7 pour celles qui fixaient plus le FDG ( $p=0,07$ ).

Sur les 3 CA, 2 fixaient de manière significative le FDG et le DOTATOC. Le grade de fixation du FDG était supérieur au DOTATOC pour 2 et inférieur pour 1 CA. Les CA présentant un grade de fixation supérieur en TEP-FDG présentaient un Ki67 supérieur (Ki67 = 16,7% et 15%) à celui dont la fixation du DOTATOC était prédominante (Ki67 = 6%).

Sur les 9 patients métastatiques, 1 patient ne fixait pas de manière significative le FDG contre 3 patients le DOTATOC. Le grade de fixation en FDG était supérieur à celui du DOTATOC pour 4 tumeurs, équivalent pour 4 tumeurs et inférieur pour 1 tumeur. On ne mettait pas en évidence de différence sur les Ki67 ou la taille lésionnelle selon les groupes métastatiques et non métastatiques, sous réserve des données limitées.

Sur les 18 patients non métastatiques, 13 tumeurs fixaient de manière significative le DOTATOC et 12 le FDG. Les tumeurs fixaient de manière plus intense le DOTATOC avec 10 tumeurs sur 18 fixant avec un grade 3 contre seulement 1 tumeur sur 18 en TEP-FDG. Parmi ces 18 tumeurs, le grade de fixation du DOTATOC était supérieur à celui du FDG pour 11 tumeurs, équivalent pour 2 tumeurs et inférieur pour 5 tumeurs. Les tumeurs qui fixaient plus intensément le DOTATOC que le FDG avaient une taille de 31mm ( $\pm 19$ ) vs 14,4mm ( $\pm 4,5$ ), sans différence significative ( $p=0,1$ ). Les tumeurs qui fixaient plus intensément le FDG que le DOTATOC avaient un Ki67 moyen de 7,1% ( $\pm 5,4$ ) vs 5,6% ( $\pm 2,4$ ) sans différence significative ( $p=0,5$ ).

Au total, sur les 27 patients ayant eu les 2 examens TEP, 12 tumeurs fixaient plus intensément le DOTATOC, 9 tumeurs fixaient plus intensément le FDG, et 9 tumeurs avaient un grade de fixation équivalent. Les tumeurs qui fixaient plus le DOTATOC semblaient avoir une taille plus grande (30,8mm vs 22,8mm) et un Ki67 moins élevé (5,1% vs 8,5%), mais sans mise en évidence de différence significative ( $p=0,23$  et  $0,17$  respectivement).

4.2.2.3. Analyse semi-quantitative de la fixation du FDG.  
Comparaison à la TEP-DOTATOC et selon les types  
histologiques (Tableau 7).

Sur les 27 tumeurs ayant eu une évaluation par les 2 TEPs, il n'existait pas de différence significative de fixation entre la TEP-DOTATOC et la TEP-FDG (rapport moyen SUVmax/SUVmoyfoie 5,3 ( $\pm$ 5,1) vs 2,4 ( $\pm$ 0,9),  $p = 0,2902$ ).

Cependant, il semble que les CT et les patients non métastatiques présentaient une fixation supérieure en TEP-DOTATOC versus en TEP-FDG (rapport moyen SUVmax/SUVmoyfoie 6,1( $\pm$ 4,9) vs 2,0 ( $\pm$ 1,2) et 7,1 ( $\pm$ 5,9) vs 2,1 ( $\pm$ 1) respectivement). Les SUV des patients métastatiques étaient discrètement plus élevées en TEP-FDG qu'en TEP-DOTATOC (rapport moyen SUVmax/SUVmoyfoie 2,8 ( $\pm$ 0,7) vs 1,6 ( $\pm$ 0,7) respectivement).

Grade	TEP-DOTATOC				TEP-FDG			
	0	1	2	3	0	1	2	3
Total (n=27)	0	8/27 (30%)	8/27 (30%)	11/27 (41%)	1/27 (4%)	6/27 (26%)	17/27 (59%)	3/27 (11%)
CT (n= 15)	0	4/15 (27%)	3/15 (20%)	8/15 (53%)	1/15 (6,5%)	4/15 (27%)	9/15 (60%)	1/15 (6,5%)
CA (n = 3)	0	1/3 (33%)	1/3 (33%)	1/3 (33%)	0	1/3 (33%)	1/3 (33%)	1/3 (33%)
M+ (n=9)	0	3/9 (33%)	5/9 (56%)	1/9 (11%)	0	1/9 (11%)	6/9 (67%)	2/9 (22%)
M- (n = 18)	0	5/18 (28%)	3/18 (16%)	10/18 (56%)	1/18 (5,5%)	5/18 (28%)	11/18 (61%)	1/18 (5,5%)

CT, Carcinoïde Typique ; CA, Carcinoïde Atypique ; NOS, tumeurs NOS ; M+, tumeur avec envahissement métastatique à distance ; M-, tumeur sans envahissement métastatique à distance ;DIPNECH, Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia

Tableau 6 : Analyses qualitatives des 27 tumeurs primitives explorées en TEP-DOTATOC et en TEP-FDG, selon leur type histologique. Comparaison des performances des TEP.

	TEP	Totale (n=27)		p *	CT (n=15)		CA (n=3)		M+ (n=9)		M- (n=18)	
		FDG	DOTATOC		FDG	DOTATOC	FDG	DOTATOC	FDG	DOTATOC	FDG	DOTATOC
SUVmax												
Moyenne (SD)		5,7 (±2,7)	25,2 (±22,9)		4,5 (±2,2)	34,4 (±28)	5,74 (±1,9)	16,5 (±13,5)	7,2 (±3,1)	8,9 (±4,5)	4,9 (±2,5)	33,4 (±25,6)
Médiane		4,6	8,6		4,1	30,2	5,7	9,0	6,1	7,0	4,3	30,2
Valeur min		0	1,9		0	1,9	2,9	3,7	5,8	2,2	0	1,9
Valeur max		15,5	91,5		9,8	91,5	8,61	36,8	15,5	28,9	12,8	91,5
/Suvmoy Foie (moyenne)		2,4 (±0,9)	5,3 (± 5,1)	0,2902	2,0 (±1,2)	6,1 (±4,9)	3,01 (±0,7)	3,7 (± 3,6)	2,8 (±0,7)	1,6 (±0,7)	2,1 (±1)	7,1 (±5,9)

CT, Carcinoïde Typique ; CA, Carcinoïde Atypique ; M+, tumeurs avec envahissement métastatique à distance ; M-, tumeurs sans envahissement métastatique à distance ; SUV, Standardized Uptake Value ; moy, moyenne

\* Calcul p entre les rapports SUVmoy/SUVmoyFoie à l'aide du test Mann Whitney.

Tableau 7 : Analyses quantitatives des 27 tumeurs primitives explorées en TEP-DOTATOC et en TEP-FDG, selon leur type histologique. Comparaison des performances des TEP.

#### 4.2.2.4. Cas illustratifs

Examen TEP-DOTATOC



Examen TEP-FDG

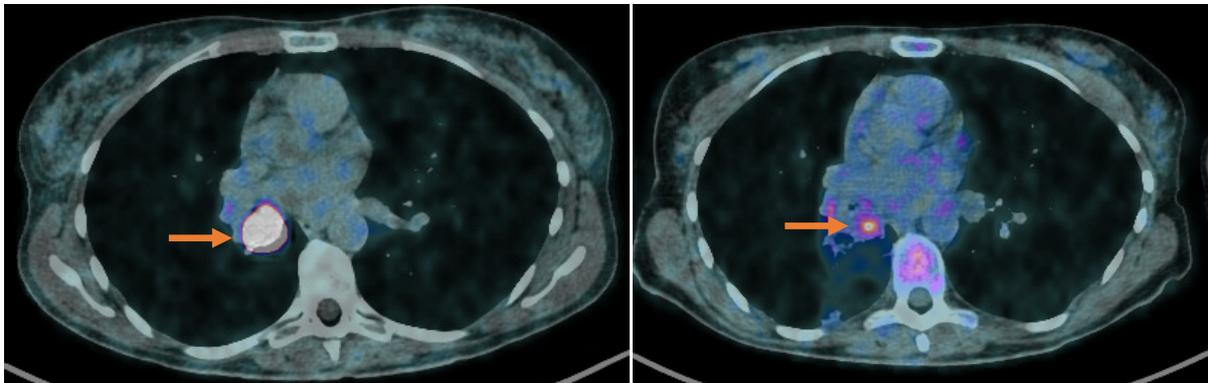


Figure 2 : Comparaison d'un CT en TEP-FDG et TEP-DOTATOC

Patiente présentant au niveau de la bronche lobaire inférieure droite un CT de 20mm, Ki67 3%, IM 1/10HPF, sans nécrose, opéré par bilobectomie moyenne et inférieure, classé pT1bN0R0, et révélé par une pneumopathie.

Fixation nettement plus intense du DOTATOC (Grade 3, SUVmax = 81,9, ratioSUVmax/moy foie = 21,38) que du FDG (Grade 2, SUVmax = 6,2, ratioSUVmax/moy foie = 3,13).

Examen TEP-DOTATOC



Examen TEP-FDG

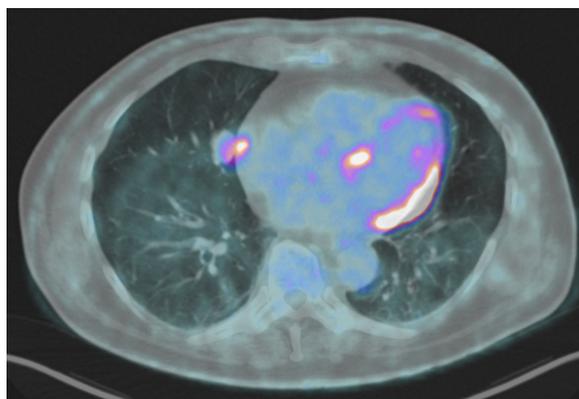
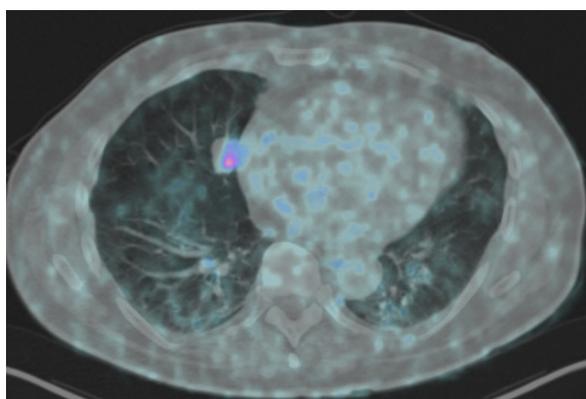
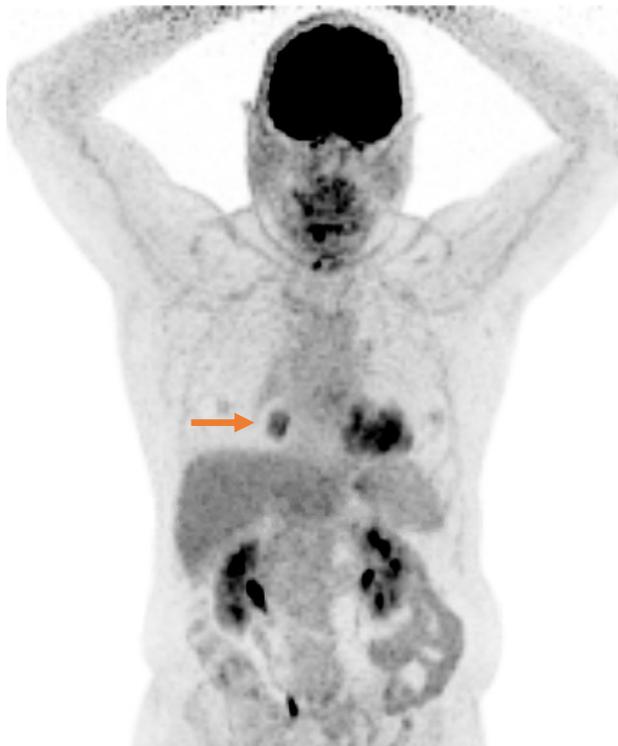


Figure3 : Comparaison d'un CA en TEP FDG et TEP-DOTATOC

Patient présentant un CA lobaire moyen, de 25mm, Ki67 16,7%, IM 6/10HPF avec nécrose, opéré par lobectomie moyenne, et révélé par une toux, des hémoptysies et des douleurs thoraciques.

Fixation plus intense du FDG (Grade 2, SUVmax = 5,7, ratioSUVmax/SUVmoyfoie =2,33) que du DOTATOC (Grade 1, SUV max = 3,74, ratioSUVmax/SUVmoyfoie = 2)

#### 4.3. Performances diagnostiques de la TEP-DOTATOC dans la détection de l'envahissement ganglionnaire. Comparaison à la TEP-FDG et à la TDM

##### 4.3.1. Chez l'ensemble des patients opérés avec curage (Tableau 8)

Le tableau 8 résume les performances diagnostiques de la TEP-DOTATOC dans le staging ganglionnaire chez l'ensemble des patients opérés avec curage, soit un total de 25 patients. Sept TNE présentaient un envahissement ganglionnaire, dont 5 classées pN1 et 2 classées pN2. Parmi ces patients, 4 étaient porteurs d'un CT, et 3 d'un CA ; c'est-à-dire que la totalité des CA présentaient un envahissement ganglionnaire. Parmi les pN1, 4 avaient comme primitif un CT, 1 seul avait un CA ; tous les pN2 avaient comme primitif un CA. La taille des ganglions n'était mentionnée que pour 3 des 7 tumeurs, réalisant une moyenne de 7,3mm.

Parmi ces 7 patients, 6 ont bénéficié d'une évaluation à la fois par TEP-DOTATOC, TEP-FDG et TDM. Un seul patient n'a pas eu d'évaluation par TEP-FDG. Il s'agissait d'un CT, avec envahissement ganglionnaire classé pN1. Ni la TEP-DOTATOC, ni la TDM n'ont détecté l'envahissement ganglionnaire de cette tumeur, dont la taille n'était pas mentionnée. On note tout de même un aspect bilobé de la fixation en TEP-DOTATOC qui pouvait faire suspecter rétrospectivement une atteinte ganglionnaire par contiguïté.

Parmi les 6 autres patients (3 CT et 3 CA), présentant un envahissement ganglionnaire et ayant bénéficié des 3 imageries, 3 envahissements ganglionnaires étaient détectés par la TEP-DOTATOC, 2 par la TEP-FDG et 1 par TDM.

Le seul patient classé Vrai Positif (VP) par les 3 imageries était un CA, avec envahissement ganglionnaire N2, pour lequel la plus volumineuse adénopathie mesurait 10mm. Il s'agissait d'un patient dont l'évolution a finalement été rapidement métastatique. L'autre tumeur à la fois VP en TEP-DOTATOC et en TEP-FDG présentait un envahissement ganglionnaire classé pN1, dont la taille n'était pas connue. Le dernier patient détecté métastatique ganglionnaire uniquement par la TEP-DOTATOC était également classé pN1, et la taille des ganglions n'était pas renseignée.

Parmi les 6 patients ayant eu les 3 modalités d'imagerie, on note 3 Faux Négatifs (FN) en TEP-DOTATOC, 4 FN en TEP-FDG et 5 FN en TDM. Les 3 patients classés FN en TEP-DOTATOC l'étaient également en TEP-FDG et TDM. Il s'agissait de 2 CA classés pN2 pour l'un et pN1 pour l'autre, et également d'un CT classé pN1. Les tailles des ganglions des pN1 étaient de 5 et 7mm, la taille du ganglion pN2 n'était pas connue. Par contre, on peut noter que la fixation en

	TOTALE (CT + CA)						CT						CA					
	TEP-DOTATOC (n=25)		TDM (n=25)		TEP-FDG (n=19)		TEP-DOTATOC (n=22)		TDM (n=22)		TEP-FDG (n=16)		TEP-DOTATOC (n = 3)		TDM (n=3)		TEP-FDG (n=3)	
	N1	N2	N1	N2	N1	N2	N1	N2	N1	N2	N1	N2	N1	N2	N1	N2	N1	N2
VP, n	3/5	1/2	0/5	1/2	1/4	1/2	3/4	0/0	0/4	0/0	1/3	0/0	0/1	1/2	0/1	1/2	0/1	1/2
FP, n	0/20	1/23	0/20	1/23	3/15	0/17	0/18	1/22	0/18	1/22	3/13	0/16	0/2	0/1	0/2	0/1	0/2	0/1
FN, n	2/5	1/2	5/5	1/2	3/4	1/2	1/4	0/0	4/4	0/0	2/3	0/0	1/1	1/2	1/1	1/2	1/1	1/2
VN, n	20/20	22/23	20/20	22/23	12/15	17/17	18/18	21/22	18/18	21/22	10/13	16/16	2/2	1/1	2/2	1/1	2/2	1/1
Se (IC 95%)	57% (0,25-0,84)		14% (0,00-0,51)		33% (0,06-0,7)													
Spe (IC 95%)	94% (0,74-0,99)		94% (0,74-0,99)		77% (0,49-0,92)													
VPP (IC 95%)	80% (0,38-0,99)		50% (0,02-0,97)		40% (0,07-0,77)													
VPN (IC 95%)	85% (0,64-0,95)		74% (0,53-0,87)		71% (0,45-0,88)													

Gold Standard : envahissement ganglionnaire à l'anatomopathologie.

VP, Vrai positif ; FP, Faux positif ; FN, Faux négatif ; VN, Vrai Négatif ; Se, Sensibilité ; Spe, Spécificité ; VPP, Valeur Prédictive Positive ; VPN, Valeur Prédictive Négative

CT, Carcinoïde Typique ; CA, Carcinoïde Atypique ; N1, envahissement ganglionnaire péri-bronchique homolatérale et/ou hilare homolatérale ; N2, envahissement ganglionnaire médiastinale homolatérale ou sous-carénaire ;

Calcul des performances sur le statut N + ou N-, sans distinction entre N1 et N2, ni entre les types histologiques devant les faibles effectifs.

Tableau 8 : Performances diagnostiques de la TEP-DOTATOC dans la détection de l'envahissement ganglionnaire chez les 25 patients opérés avec curage. Comparaison à la TDM et à la TEP-FDG. Comparaison selon les types histologiques.

TEP-FDG des 2 tumeurs primitives CA, classées pN1 à l'anatomopathologie, prenait un aspect bilobé qui pouvait faire évoquer rétrospectivement une atteinte ganglionnaire par contiguïté. Le patient classé FN par la TEP-FDG et la TDM était un CT, avec envahissement pN1 dont la taille ganglionnaire n'était pas connue. La tumeur primitive prenait également un aspect bilobé en TEP-FDG qui pouvait là aussi faire suspecter rétrospectivement une atteinte ganglionnaire par contiguïté. Enfin, un dernier patient était FN uniquement en TDM, il s'agissait d'un CT, pN1 dont la taille ganglionnaire n'était pas connue.

Sur les 19 patients opérés avec curage ayant eu une TEP FDG et sur les 22 patients opérés avec curage ayant eu une TEP-DOTATOC et une TDM, nous avons relevé plusieurs Faux Positifs (FP) ganglionnaires : 1 FP en TEP-DOTATOC, 3 en TEP-FDG et 1 en TDM. Un FP était commun aux 3 examens, il s'agissait d'un CT de 10mm, sans contexte infectieux. Les 2 autres patients FP en TEP-FDG concernaient un CT de 20mm avec un Ki67 à 5% avec une franche pneumopathie, et un CT de 10mm sans contexte infectieux.

Au total, les sensibilités de la TEP-DOTATOC, de la TEP-FDG et de la TDM étaient respectivement de 57% (0,25-0,84), 33% (0,06-0,7) et 14% (0,007-0,51). Les spécificités de la TEP-DOTATOC, de la TEP-FDG et de la TDM étaient respectivement de 94% (0,74-0,99), 77% (0,49-0,92) et de 94% (0,74-0,99). C'est dans la détection des N1 des CT que la TEP DOTATOC semblait se démarquer de la TEP-FDG avec 3 N1 détectés sur 4 contre 1 seul sur 4 en TEP-FDG. Elle semblait également se démarquer par son caractère plus spécifique en position N1 avec aucun FP en N1 contre 3 FP en TEP-FDG. Il n'existait aucune différence de performance diagnostique pour les CA entre les TEP-DOTATOC, TEP-FDG et la TDM, avec un nombre de VP et FN identiques.

#### 4.3.2. Chez les patients non opérés

Les 11 patients non opérés ont eu une évaluation par TEP-FDG, TEP-DOTATOC et TDM. Parmi eux, 10 étaient métastatiques et 1 ne présentait pas d'envahissement locorégional ou à distance. Ce dernier patient a été classé FP ganglionnaire par la TEP FDG et la TEP-DOTATOC, contrairement à la TDM.

#### 4.3.3. Complémentarité des examens TEP et TDM pour le bilan lésionnel initial d'envahissement ganglionnaire chez les patients ayant eu les 3 examens à la fois.

Pour le bilan lésionnel initial de l'envahissement ganglionnaire, il existait 5 FN en TDM, 3 FN en TEP-DOTATOC et 4 FN en TEP-FDG.

La TEP-DOTATOC a permis de reclasser 2 patients parmi les 5 patients faussement négatifs en TDM, contre 1 seul patient pour la TEP-FDG. Le patient reclassé en TEP-FDG avait aussi été reclassé par la TEP-DOTATOC.

Il persistait donc 3 patients non reclassés comme présentant un envahissement ganglionnaire. Il s'agissait de deux CA et d'un CT, 2 avec un envahissement ganglionnaire en position N1 et l'autre en position N2. On notera que la TEP-FDG met en évidence un aspect bilobé de la tumeur primitive sur 2 de ces 3 tumeurs pouvant faire suggérer rétrospectivement un envahissement par contiguïté.

A noter qu'il existait 1 patient FP à la fois en TDM et en TEP-DOTATOC, contre 3 patients FP en TEP-FDG (dont le patient FP en TDM et TEP-DOTATOC). Un contexte infectieux pour un patient peut expliquer qu'il soit classé comme FP sur l'imagerie TEP-FDG.

#### 4.4. Performances diagnostiques de la TEP-DOTATOC dans l'évaluation de l'envahissement métastatique à distance. Comparaison à la TEP-FDG et à la TDM.

##### 4.4.1. Les performances des examens pour définir le statut métastatique à distance

Onze patients étaient métastatiques au diagnostic et tous ont eu une évaluation par TEP-DOTATOC, TEP-FDG et TDM Thoraco-Abdominale. Les métastases étaient situées au niveau pulmonaire (7 patients sur 11), hépatique (7), osseux (6), surrénalien (1), cérébral (1) et à des localisations autres, au niveau coelio-mésentérique, péricardique, musculaire et pancréatique (5). La grande majorité des tumeurs avait plusieurs sites métastatiques : 4 tumeurs présentaient 2 localisations métastatiques et 4 tumeurs en présentaient plus de 3. Trois tumeurs ne présentaient qu'un site métastatique, qui se trouvait être, pour toutes, le parenchyme pulmonaire.

Un patient a été opéré ; tous les autres ont eu une prise en charge systémique, la conduite tenue n'était pas renseignée pour un patient. Le patient opéré était un CA de 65mm, avec un Ki de 15%, un IM à 2 mitoses/10HPF, présentant des métastases osseuses et hépatiques.

Les sensibilités et spécificités de la TEP-DOTATOC étaient de 82% (0,52-0,97) et 100% (0,83-1) respectivement, vs 82% (0,52-0,97) et 95% (0,75-0,99) pour la TEP-FDG, et vs 91% (0,62-0,99) et 95% (0,75-0,99) pour la TDM.

La TEP-DOTATOC et la TEP-FDG ont correctement classé comme métastatiques 9 patients, contre 10 patients pour la TDM. Deux mêmes patients étaient FN en TEP-DOTATOC et TEP-FDG : il s'agissait de patients présentant des micronodules bilatéraux. Ces deux patients avaient bien été classés par la TDM comme VP. Le patient FN en TDM présentait des métastases hépatiques et osseuses.

Un même patient était classé à tort comme métastatique en TDM et en TEP-FDG, mais a été reclassé comme non métastatique par la TEP-DOTATOC : il présentait une lésion surrénalienne qui s'avérait être à l'anatomopathologie une masse d'origine corticosurrénalienne dont l'involution aux imageries de suivi était en faveur de sa bénignité.

#### 4.4.2. Les performances des examens selon le site métastatique (Tableau 9)

Le tableau 9 compare les performances de la TEP-DOTATOC, de la TDM et de la TEP-FDG dans l'évaluation de l'envahissement métastatique à distance selon chaque site.

Sur les 27 sites métastatiques confirmés, la TEP-DOTATOC en a mis en évidence 18, contre 17 sites pour la TDM et 14 sites pour la TEP-FDG.

Sur les 7 patients métastatiques au niveau pulmonaire, la TEP-DOTATOC en a détecté 2, la TEP-18FDG 3, alors que la TDM en a détecté la totalité. Les métastases pulmonaires se présentaient sous forme de micronodules bilatéraux. Un seul patient a été classé VP à la fois par la TEP-FDG et la TEP-DOTATOC sur les 7. Il n'existait pas de FP.

La TEP-DOTATOC, la TDM et la TEP-FDG ont chacune détecté 4 patients métastatiques hépatiques sur 7 patients, soit une sensibilité et une spécificité identiques de 57% et 100%. Un seul patient a été détecté métastatique hépatique par les 3 examens à la fois. Une métastase hépatique était hypométabolique en TEP-DOTATOC, mal classée sur cet examen, hypermétabolique en TEP-FDG, et hypodense en TDM. Il n'existait pas de FP.

Sites métastatiques TDM (n=30) TEP-DOTATOC (n=30) 18FDG-TEP (n=30)

<i>Total</i>	VP	17 / 27	18 / 27	14 / 27
	FP	2 / 3	0 / 3	1 / 3
	FN	10 / 27	9 / 27	13 / 27
	Sensibilité	62,9%	66,7%	51,9%
	Spécificité	33,3%	100%	66,7%
<i>Poumon</i>	VP	7 / 7	2 / 7	3 / 7
	FP	0 / 23	0 / 23	0 / 23
	FN	0 / 7	5 / 7	4 / 7
	Sensibilité	100%	28,6%	42,9%
	Spécificité	100%	100%	100%
<i>Foie</i>	VP	4 / 7	4 / 7	4 / 7
	FP-	0 / 23	0 / 23	0 / 23
	FN	3 / 7	3 / 7	3 / 7
	Sensibilité	57,1%	57,1%	57,1%
	Spécificité	100%	100%	100%
<i>Os</i>	VP	2 / 6	6 / 6	4 / 6
	FP	0 / 24	0 / 24	0 / 24
	FN	4 / 6	0 / 6	2 / 6
	Sensibilité	33,3%	100%	66,7%
	Spécificité	100%	100%	100%
<i>Surrénale</i>	VP	1 / 1	1 / 1	1 / 1
	FP	2 / 29	0 / 29	1 / 29
	FN	0 / 1	0 / 1	0 / 1
<i>Cerveau</i>	VP	1 / 1	1 / 1	0 / 1
	FP	0 / 29	0 / 29	0 / 29
	FN	0 / 1	0 / 1	1 / 1
<i>Autres*</i>	VP	2 / 5	4 / 5	2 / 5
	FP	0 / 25	0 / 25	0 / 25
	FN	3 / 5	1 / 5	3 / 5
	Sensibilité	40%	80%	40%
	Spécificité	100%	100%	100%

VP, Vrais Positif ; FP, Faux Positif ; FN, Faux Négatif

\*Autres, ganglions mésentériques, péricarde, muscle, pancréas

Tableau 9 : Performances de la TEP-DOTATOC, de la TEP-FDG et de la TDM dans l'évaluation de l'envahissement métastatique à distance selon chaque site métastatique.

La TEP-DOTATOC avait une meilleure performance sur l'os, la surrenale et le cerveau. Sur les 6 patients métastatiques en osseux, elle a su détecter la totalité, contre 2 patients pour la TDM et 4 patients pour la TEP-FDG, soit une sensibilité de 33,4% et 66,7% respectivement. Il n'existait pas de FP en osseux. La seule métastase cérébrale a été détectée par la TEP-DOTATOC et par la TDM cérébrale mais n'a pas été détectée par la TEP-FDG. Cependant, les méningiomes cérébraux, entité reconnue comme fixant intensément en TEP-DOTATOC aurait pu conduire à de faux positifs : un patient a été considéré comme FP initialement devant une lésion cérébrale hyperfixante, mais le diagnostic de méningiome a été correctement et rapidement rétabli après discussion de l'imagerie en RCP.

La seule métastase surrenalienne a été détectée par les 3 examens. Cependant, la TEP-DOTATOC était plus spécifique avec 0 FP versus 2 en TDM et 1 en TEP-FDG.

#### 4.4.3. Complémentarité des examens TEP DOTATOC, TEP FDG et TDM pour établir le statut métastatique

La TEP-DOTATOC a permis de reclasser un patient faussement métastatique en TEP-FDG sur une lésion surrenalienne. La TEP-DOTATOC et la TEP-FDG ont permis de reclasser comme métastatique le seul patient classé comme faussement métastatique en TDM. Il s'agissait d'un patient opéré d'un CA de 65mm, avec un Ki de 15%, un IM à 2 mitoses/10HPF, qui présentait de multiples métastases osseuses en TEP-FDG et en TEP-DOTATOC mais non détectés en TDM. Il présentait également une métastase hépatique unique qualifiée d'hypodense non spécifique en TDM, sans anomalie de fixation ni en TEP-DOTATOC ni en TEP-FDG.

#### 4.4.4. Apport de la TEP DOTATOC pour le restaging après TDM des métastases à distance selon les sites comparativement à la TEP FDG

Parmi les 10 lésions FN classées en TDM, la TEP-DOTATOC a permis d'en reclasser un total de 6, contre 3 pour la TEP-FDG. La TEP-DOTATOC a permis de relever le diagnostic de tous les patients FN osseux en TDM (n=4), contre la moitié des patients (n=2) pour la TEP-FDG. La TEP-DOTATOC a permis également de reclasser deux patients métastatiques hépatiques contre 1 patient pour la TEP-FDG. Parmi les 2 lésions surrenaliennes classées FP en TDM, qui était les deux seules lésions classées FP en TDM, la TEP-DOTATOC a permis de les reclasser comme vraies négatives (VN), alors que la TEP-FDG n'a permis d'en reclasser qu'une seule.

#### 4.4.5. Cas illustratifs

Examen TEP-DOTATOC.



Examen TEP-FDG

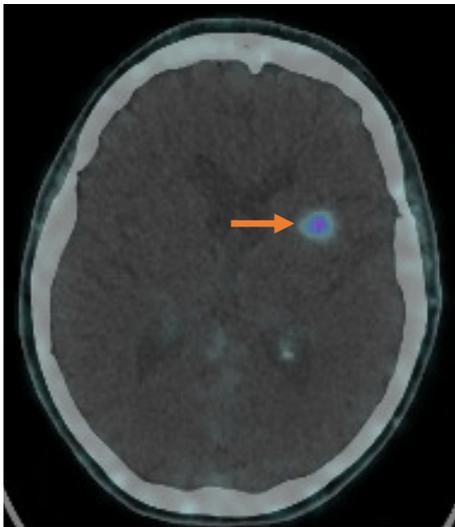
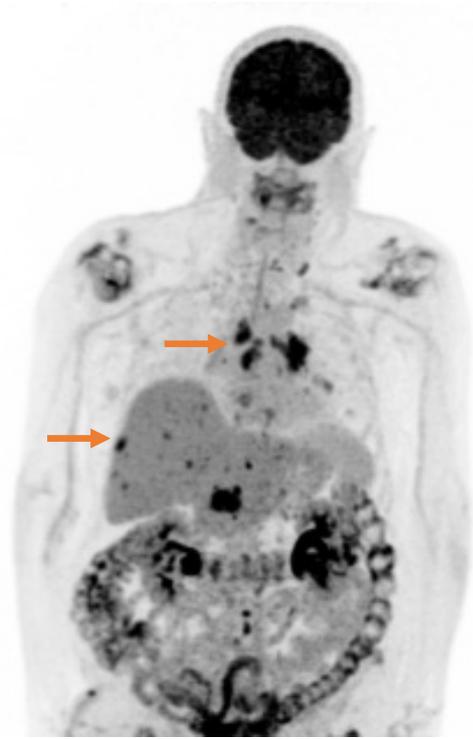


Figure 4 : Comparaison d'une tumeur multimétastatique en TEP-DOTATOC et en TEP-FDG

Patiente présentant une tumeur NOS lobaire inférieure gauche de 22mm, Ki67 à 29%, IM 10/10HPF, avec présence de nécrose, non opérée, révélée par une fracture pathologique, métastatiques en 5 sites (foie, os, surrénale, cerveau et péricarde).

Fixation plus intense de la tumeur primitive du FDG (grade 2, SUVmax 3,82, SUVmax/SUVmoyfoie 1,42) qu'en DOTATOC (Grade 1, SUVmax 2,24, SUVmax/SUVmoyfoie 0,72).

Détection de 4 sites métastatiques en TEP-FDG : foie, os, surrénale, péricarde. Détection de 4 sites également en TEP-DOTATOC : os, surrénale, péricarde, cerveau (cf image cérébrale). Les lésions métastatiques fixaient visuellement de manière plus intense le FDG.

#### 4.5. L'apport de la TEP-DOTATOC dans la prise en charge thérapeutique initiale

Sur les onze patients métastatiques, le traitement systémique d'un patient n'a pas été renseigné. Dix patients ont reçu des ASM sur l'envahissement métastatique détecté grâce à la complémentarité des examens par TEP-DOTATOC, TEP-FDG et TDM au bilan initial.

Un patient métastatique synchrone, dont le diagnostic initial porté fut celui de « CBPC » sur matériel biopsique de la lésion primitive, avait justifié d'une chimiothérapie type CBPC. C'est l'hyperfixation en TEP-DOTATOC qui a relevé le diagnostic de tumeur carcinoïde bronchique, permettant ainsi de cesser le traitement par chimiothérapie type CBPC et la mise en place d'un traitement par ASM.

#### 4.6. Les incidentalomes en TEP-DOTATOC et en TEP-FDG

Des incidentalomes ont été mis en évidence par la TEP-DOTATOC chez 4 patients et par la TEP-FDG chez 3 patients. Une sarcoïdose pulmonaire a été découverte chez un patient, qui était plus fixante sur la TEP-DOTATOC que sur la TEP-FDG. Un méningiome et un nodule pancréatique ont été mis en évidence chez un patient par la TEP-DOTATOC uniquement. La nature anatomopathologique du nodule pancréatique n'était pas connue car le patient été perdu de vue, mais il est peu probable qu'il s'agissait d'une métastase de la TNE pulmonaire par ailleurs correspondant à un CT localisé. Un patient présentait une infection pulmonaire avec une intensité de fixation en TEP-FDG et TEP-DOTATOC équivalente. La TEP-DOTATOC a dépisté un angiome vertébral chez un patient.

Enfin, la TEP-FDG a dépisté un nodule thyroïdien qui s'est avéré être malin à l'anatomopathologie.

## 5. Discussion

A notre connaissance, notre série est la première à étudier les performances de la TEP-DOTATOC dans le bilan préopératoire des TNE bronchiques et à les comparer à celles de la TEP-FDG et de la TDM. Les données d'imageries préopératoires de 40 patients, dont 26 opérés et parmi eux 25 avec curage ganglionnaire, réalisant donc un gold standard solide, ont été analysées. De manière inédite, nous mettons en évidence une majorité d'hommes ( $p=0,04$ ) et de patients plus âgés ( $p=0,0026$ ) chez les patients métastatiques. De manière similaire à ce qui est décrit dans la littérature, le tabac n'était pas un facteur de risque de TNE, ni associé à un envahissement métastatique ; et les CT étaient plus fréquents que les CA, avec un rapport d'environ 7 pour 1. Tous les CA présentaient un envahissement ganglionnaire, ce qui confirme leur caractère plus agressif déjà décrit. Les principaux critères associés aux tumeurs métastatiques étaient une CgA augmentée ( $p=0,01$ ), un Ki67 > 5% ( $p=0,03$ ), une taille > 3cm ( $p=0,011$ ), et un âge supérieur à 60 ans. Des études récentes montrent la pertinence du Ki67 à détecter les tumeurs plus agressives (108-112).

Notre étude met en avant la plus-value de la TEP-DOTATOC dans le bilan lésionnel initial des NNEs bronchiques bien différenciées. Elle permet tout d'abord une meilleure caractérisation du primitif. Bien que les sensibilités de la TEP-DOTATOC soient similaires avec celles de la TEP-FDG, ses performances diffèrent selon les types histologiques. Nos résultats concordent en cela avec les données de la littérature (74) : la TEP DOTATOC semble plus performante dans la détection des CT que des CA (fixation significative de 87% des CT, contre une fixation significative de 66% des CA). De plus, de manière inédite, nous montrons que la TEP-DOTATOC est plus performante dans la détection des tumeurs non métastatiques plutôt que métastatiques (fixation significative de 89,5% des tumeurs non métastatiques, contre une fixation significative de 64% des tumeurs métastatiques). Ceci peut s'expliquer par le caractère mieux différencié des CT qui sont rarement métastatiques. Les performances de la TEP-FDG sont inverses, avec une meilleure détection des tumeurs métastatiques que non métastatiques (fixation significative de 89% contre 66,5%). Ainsi, de manière concordante à ce que l'on trouve dans la littérature (103-104), on constate que les CT semblaient fixer de manière plus intense en TEP-DOTATOC qu'en TEP-FDG (8/15 fixaient d'un grade 3 le DOTATOC contre 1/15 le FDG) ; et que les CA semblaient fixer de manière plus intense en TEP-FDG qu'en TEP-DOTATOC (grade de fixation supérieur en FDG pour 2 tumeurs sur 3). Nous n'avons pas

mis en évidence de différence significative sur la taille ou le Ki67 entre les tumeurs fixant plus le DOTATOC ou le FDG, ce qui peut être expliqué par le petit effectif de notre cohorte.

La TEP-DOTATOC a également montré une plus-value dans l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire avec une meilleure sensibilité (57% [0,25-0,84]) que la TEP-FDG (14% [0,007-0,51]) et que la TDM (33% [0,06-0,92]) ainsi qu'une meilleure spécificité que la TEP-FDG (94% [0,74-0,99]) vs 77% [0,49-0,92]). Cependant, sa sensibilité est imparfaite : si la TEP DOTATOC est performante dans l'évaluation des CT avec pN1, elle peut être prise en défaut pour les pN2 et CA. On décrivait des aspects de tumeurs bilobées en TEP-FDG (2/6) et en TEP-DOTATOC (1/7) qui correspondaient à un envahissement pN1 et faisant rétrospectivement considérer cet aspect scintigraphique comme potentiellement suspect d'atteinte ganglionnaire N1. Au final, l'association TDM et TEP-DOTATOC ou l'association des 2 TEP étaient les plus performantes et permettaient de dépister 4/6 TNE avec envahissement ganglionnaire. Cependant, au vu du nombre de FN à chaque examen, les examens TEP n'influencent pas le geste opératoire qui doit comporter un curage quoi qu'il arrive, à réaliser dans un centre expert et par un chirurgien expérimenté. Il aurait été utile de connaître la taille des ganglions en anatomopathologie afin de savoir si cette donnée influençait les résultats en imagerie.

La TEP-DOTATOC a également montré sa plus-value dans la caractérisation du caractère métastatique osseux, surrénalien et cérébral. Elle est très sensible pour la détection des métastases osseuses, avec une sensibilité de 100% dans notre série, contre 66,7% pour la TEP-FDG et 33% pour la TDM. Cependant, notre effectif reste limité et nous n'avons pu comparer ces performances à celle de l'IRM rachidienne qui n'est pas réalisée systématiquement. La TEP-DOTATOC a permis d'infirmer l'origine métastatique devant un nodule surrénalien décrit en TDM et suspect en FDG. Ainsi, cette meilleure spécificité du DOTATOC peut s'avérer tout à fait utile dans une population de patients âgés, plus sujets aux incidentalomes surrénaliens. Enfin, du fait d'un faible bruit de fond cérébral, la TEP DOTATOC a pu localiser la seule atteinte métastatique cérébrale de notre population. Cette lésion également détectée par la TDM, n'a pas été détectée par la TEP FDG du fait du bruit de fond cérébral physiologique diffus ; il s'agit d'une limitation bien connue de la TEP-FDG.

Notre étude rappelle les limites de la TEP-DOTATOC. Elle peut être prise à défaut dans les 2 sites métastatiques les plus fréquents des TNE bronchiques de notre série : les poumons et le foie. Les métastases pulmonaires se présentent fréquemment sous forme de micronodules bilatéraux, ce qui limite fortement leur détection en TEP du fait de la petite taille

lésionnelle, inférieure à la résolution de la TEP. Chez les 7 patients présentant un envahissement pulmonaire, les sensibilités de la TEP-DOTATOC et de la TEP-FDG sont faibles dans notre série (2 et 3 patients détectés respectivement), alors que toutes les lésions ont été détectées par la TDM. Ces limitations sont aussi valables pour les DIPNECH qui se présentent sous forme de micronodules disséminés. Dans notre série, aucun des 3 patients présentant une DIPNECH isolée ne montrait de fixation significative lésionnelle sur la TEP-DOTATOC (grade 0). Cela concorde avec la littérature (104). Lamarca et al (77) avaient suggéré une taille de lésion pulmonaire >1,4 cm nécessaire pour être détectée en TEP-DOTATOC. Les sensibilités de détection des métastases hépatiques étaient faibles et identiques en TEP-FDG, TEP-DOTATOC et en TDM. La sensibilité de détection des métastases hépatiques par la TEP DOTATOC était limitée par le bruit de fond hépatique. Cela a été démontré dans les TNE de l'intestin grêle (105). Cependant, il est possible de majorer notre performance diagnostique en associant TDM et TEP-DOTATOC ou TEP-DOTATOC et TEP-FDG. Néanmoins nous n'avons pu comparer les performances diagnostiques à celles de l'IRM hépatique. De même, la TEP DOTATOC peut être sujette à des FP. Notamment, en cas de fixation méningée du DOTATOC, il faut être vigilant et ne pas conclure à une lésion métastatique. Les méningiomes expriment classiquement de manière intense des récepteurs à la SST2 et sont des FP classiques de la TEP-DOTATOC.

Ainsi, à l'issue de ces constatations, la TEP-DOTATOC nous semble désormais être incontournable pour optimiser le bilan lésionnel initial des TNE bronchiques. Cette recommandation est en désaccord avec les résultats de *Cattoni et al.* (78) qui ne montraient pas de différence significative entre la TDM, la TEP-FDG, et les IRS dans l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire ; l'équipe ne recommandait donc pas la réalisation d'une TEP dans le bilan initial. Cependant, leurs résultats comparaient les IRS à la TDM, incluant des scintigraphies à l'Octréoscan et des TEP, avec une moins bonne résolution et une moindre sensibilité de détection de la scintigraphie à l'Octréoscan comparativement à la TEP. De plus, nos résultats concordent avec les précédentes études qui sont en faveur d'une plus-value de la TEP-DOTATOC par rapport à la TDM dans l'évaluation de l'envahissement métastatique, notamment avec celle de *Lamarca et al* (77) qui révélait 26% de lésions supplémentaires avec la TEP-DOTATOC comparativement à la TDM. Notre étude distingue néanmoins de manière plus précise des performances diagnostiques différentes selon les localisations métastatiques.

Au-delà du bilan lésionnel initial, la TEP-DOTATOC a d'autres avantages, que nous n'avons pas étudiés ici mais qui semblent pertinents. La TEP-DOTATOC a constitué une aide

diagnostique et thérapeutique dans notre série. Nous rapportons le cas d'une tumeur multi-métastatique pour laquelle le diagnostic erroné de CBPC déterminé sur un prélèvement cytologique, a pu être redressé en TNE bronchique, devant la fixation intense du DOTATOC et donc faire cesser la chimiothérapie type CBPC. Cette tumeur présentait également une fixation intense en TEP-FDG. Cela rappelle la difficulté diagnostique des NNEs et de la nécessité d'une analyse anatomopathologique de pièce opératoire quand cela est possible. En cas de doute cytologique à l'anatomopathologie devant une tumeur métastatique, il est souhaitable de proposer une exploration par TEP-DOTATOC qui permettra de documenter le caractère différencié ou non de la tumeur. Également, grâce aux résultats complémentaires du bilan initial comprenant TEP-DOTATOC, TEP-FDG et TDM, un traitement médicamenteux par injections mensuelles d'ASM a été proposé chez 10 des 11 patients métastatiques, révélant l'impact thérapeutique initial de la TEP. Enfin, les référentiels et auteurs positionnent la TEP-DOTATOC chez les patients métastatiques essentiellement dans l'intérêt qu'elle porte à l'éligibilité à la RIV. Notre étude met en évidence que la moitié des tumeurs métastatiques fixe autant en FDG qu'en DOTATOC. En cas de tumeur métastatique, une fixation en FDG n'est donc pas synonyme d'absence de fixation en DOTATOC. Il est donc utile de proposer une TEP-DOTATOC même en cas de TEP-FDG positive.

Cette étude permet de mettre en lumière, comme l'a déjà souligné l'étude ENcart (106), qui visait à obtenir une cartographie nationale de la prise en charge des tumeurs carcinoïdes thoraciques, que malgré la prévalence des TNE bronchiques au sein du spectre des NNEs, les recommandations de pratique médicale ne sont probablement pas assez connues. En témoigne le manque d'information précisé lors du bilan lésionnel initial. On retiendra notamment l'absence d'indication de la présence de nécrose sur les prélèvements anatomopathologiques dans presque la moitié des cas, et de l'IM dans près de 20% des cas, alors que ce sont deux éléments déterminants pour différencier un CT d'un CA. Le Ki67, par contre, qui n'est pourtant pas officiellement reconnu par les référentiels comme indicateur pronostique des TNE bronchiques, est le plus fréquemment renseigné, probablement par assimilation à ce qui est réalisé dans les TNE digestives, mais aussi car des travaux récents révèlent sa pertinence à détecter les tumeurs plus agressives (108-112). Enfin, l'aspect fonctionnel des tumeurs n'est que trop peu recherché ; en témoigne l'absence du dosage des 5HIAA urinaires chez les patients métastatiques (réalisé uniquement dans 18% des cas), et l'absence de recherche de syndrome fonctionnel à l'interrogatoire (effectué dans 41% des cas). La participation des pneumologues aux RCP RENATEN et une plus grande collaboration

entre les spécialités médicales qui se met en place ces dernières années devraient contribuer à améliorer nos pratiques collectives. L'accès à une imagerie fonctionnelle performante et à la RIV par  $^{177}\text{Lu}$ -octréoate devrait également contribuer à la prise en charge et au suivi pluridisciplinaire de ces tumeurs souvent considérées comme bénignes mais qui nécessitent un suivi prolongé.

Les principales limites de notre étude concernent le petit effectif de patients et son caractère rétrospectif. Ces limites sont à mettre en lien direct avec la spécificité des TNE pulmonaires : la NNE bronchique étant une maladie rare, l'effectif de notre étude est de fait restreint. Il reste néanmoins comparable voire supérieur aux articles de référence de la littérature.

Les forces de notre étude résident en plusieurs points. Notre étude est la seule à comparer spécifiquement les performances de la TEP DOTATOC, de la TEP FDG et de la TDM sur un aussi grand nombre de patients (27 patients au total ayant les 3 examens et 40 patients ayant eu une TEP-DOTATOC) se présentant sous forme métastatique et non métastatique. En effet, *Filippo Lococo et al* (72) ont comparé la TEP DOTATOC et la TEP FDG chez 26 patients, mais aucun ne se présentait sous forme métastatique. *Cattoni et al* (78) n'ont pas étudié spécifiquement la TEP DOTATOC mais les IRS en général. Et enfin, l'étude de *Lamarca et al* (77), qui se trouve être celle incluant le plus grand nombre de TEP-DOTATOC (46 patients), n'a pas comparé ses performances à celles de la TEP FDG, mais seulement à celle de la TDM. Notre étude est la première qui compare TEP-DOTATOC et TEP-FDG dans le bilan lésionnel initial préopératoire et la première à étudier les performances de la TEP-DOTATOC, et de la TEP-FDG, dans l'évaluation de l'envahissement métastatique selon chaque organe, montrant la complémentarité des examens. Notre étude se base sur un gold standard robuste par preuve anatomopathologique du caractère neuroendocrinien bien différencié des tumeurs (par pièce opératoire pour 26 patients, par ponction biopsie pour 14 patients), mais également la preuve de l'envahissement ganglionnaire par curage pour 25 patients. Enfin, nous avons procédé à une relecture centralisée des examens TEP-FDG et TEP DOTATOC.

## 6. Conclusion

Les NNE bronchiques bien différenciées sont des tumeurs rares, dont l'expression est hétérogène et la prise en charge à l'heure actuelle est mal codifiée. Dans le cadre de l'amélioration de nos pratiques, la TEP-DOTATOC s'impose comme un examen incontournable à la fois dans le bilan lésionnel initial, dans l'évaluation pronostique mais aussi dans les décisions thérapeutiques.

Notre étude montre la plus-value de la TEP-DOTATOC dans l'évaluation initiale des TNE pulmonaires, pour le bilan lésionnel tumoral du primitif, de l'envahissement ganglionnaire et métastatique à distance. Une fixation prédominante du DOTATOC au site tumoral primitif fait évoquer un CT, alors qu'une fixation prédominante du FDG est plus volontiers observée en cas de CA ou de TNE métastatique. La TEP-DOTATOC est plus performante que la TEP-FDG et la TDM dans la détection de l'envahissement ganglionnaire, essentiellement des pN1 des CT, bien qu'une TEP négative ne doive pas faire surseoir à un curage ganglionnaire. Si la TEP-DOTATOC est le meilleur examen pour détecter les lésions osseuses et cérébrales, elle peut être prise à défaut dans le poumon et dans le foie.

Enfin, notre étude met en lumière les lacunes de caractérisations de ces TNE, dont la prise en charge est d'autant plus complexe qu'il s'agit de tumeurs rares. Cela plaide pour une meilleure collaboration inter-disciplinaire et nous rappelle l'importance de discuter de ces dossiers en RCP RENATEN, afin d'harmoniser nos pratiques professionnelles et d'améliorer la prise en charge de ces patients.

Sur le plan thérapeutique, la persistance d'une fixation significative du DOTATOC au niveau des localisations tumorales des TNE métastatiques permet d'orienter vers un traitement systémique par analogues SST voire de proposer une radiothérapie vectorisée par ASM, même en cas de TEP-FDG positive. L'intérêt est d'autant plus grand qu'il existe peu de lignes thérapeutiques validées dans ces tumeurs. Il serait utile, dans une prochaine étude, de comparer les réponses thérapeutiques des patients portés éligibles à la RIV devant une TEP pré thérapeutique fixant autant le FDG que le DOTATOC versus une TEP pré thérapeutique fixant plus intensément le DOTATOC.

## 7. Bibliographie

1. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer éditeurs. T tumours. 5th ed. LI agency for research on cancer; 2021. (World health organization classification of tumours).
2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep 1 ;10(9):1243–60.
3. Derks JL, Hendriks LE, Buikhuisen WA, Groen HJM, Thunnissen E, Van Suylen RJ, et al. Clinical features of large cell neuroendocrine carcinoma: a population-based overview. *Eur Respir J*. 2016 Feb 1;47(2):615–24.
4. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology - Iyoda - 2001 - Cancer - Wiley Online Library.
5. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Nov 1 ;134(11):1628–38.
6. Korse CM, Taal BG, Van Velthuysen MLF, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer*. 2013 May ; 49(8):1975–83.
7. Filosso PL, Ferolla P, Guerrera F, Ruffini E, Travis WD, Rossi G, et al. Multidisciplinary management of advanced lung neuroendocrine tumors. *J Thorac Dis*. 2015 ;7(Suppl 2):S163–71.
8. Robelin P, Hadoux J, Forestier J, Planchard D, Hervieu V, Berdelou A, et al. Characterization, Prognosis, and Treatment of Patients With Metastatic Lung Carcinoid Tumors. *J Thorac Oncol*. 2019 Jun 1 ;14(6):993–1002.
9. Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, Bergsland E, Berlin JD, Halperin D, et al. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Jun 1 ;16(6):693–702.
10. Singh S, Bergsland EK, Card CM, Hope TA, Kunz PL, Laidley DT, et al. Commonwealth Neuroendocrine Tumour Research Collaboration and the North American Neuroendocrine Tumor Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Lung Neuroendocrine Tumors: An International Collaborative Endorsement and Update of the 2015 European Neuroendocrine Tumor Society Expert Consensus Guidelines. *J Thorac Oncol*. 2020 Oct 1;15(10):1577–98.

11. Rhône-alpes RA. Néoplasies neuroendocrines bronchiques. 2022;
12. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, Fazio N, Ferolla P, Filosso PL, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2021;32(4):439–51.
13. Alsina M, Marcos-Gragera R, Capdevila J, Buxó M, Ortiz RM, Barretina P, et al. Neuroendocrine tumors: a population-based study of incidence and survival in Girona Province, 1994-2004. *Cancer Epidemio*. 2011 Dec ;35(6).
14. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I, Capocaccia R, Berrino F, Coleman MP, et al. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2006 Feb ;7(2):132–40.
15. 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*. 2017 Oct 1 ;3(10):1335–42.
16. 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 Feb 15 ; 121(4):589–97.
17. Cai B, Broder MS, Chang E, Burk C, Grzegorzewski KJ, Neary MP. PS01.23: Epidemiology of Neuroendocrine Tumors (NET) of the Lung in the US: Analysis of 2 Large Insurance Claims Databases: Topic: Medical Oncology. *J Thorac Oncol*. 2016 Nov 1;11(11):S282–3.
18. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003 Feb 15 ;97(4):934–59.
19. Carter D, Vazquez M, Flieder DB, Brambilla E, Gazdar A, Noguchi M, et al. Comparison of pathologic findings of baseline and annual repeat cancers diagnosed on CT screening. *Lung Cancer*. 2007 May;56(2):193–9.
20. Pelosi G, Sonzogni A, Veronesi G, De Camilli E, Maisonneuve P, Spaggiari L, et al. Pathologic and molecular features of screening low-dose computed tomography (LDCT)-detected lung cancer: a baseline and 2-year repeat study. *Lung Cancer*. 2008 Nov ;62(2):202–14.
21. García-Yuste M, Matilla JM, Cañizares MA, Molins L, Guijarro R, Matilla JM, et al. Surgical treatment of low and intermediate grade lung net. *J Thorac Dis*. 2017 Nov ;9(15):S1435–41.
22. Filosso PL, Committee the ENet-WS, Guerrera F, Committee the ENet-WS, Evangelista A, Committee the ENet-WS, et al. Prognostic model of survival for typical bronchial carcinoid tumours: analysis of 1109 patients on behalf of the European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Neuroendocrine Tumours Working Group. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2015 Sep 1 ;48(3):441–7.

23. Brierley J, O'Sullivan B, Asamura H, Byrd D, Huang SH, Lee A, et al. Global Consultation on Cancer Staging: promoting consistent understanding and use. *Nat Rev Clin Oncol* 2019 1612. 2019 Aug 6 ;16(12):763–71.
24. Yoon JY, Sigel K, Martin J, Jordan R, Beasley MB, Smith C, et al. Evaluation of the Prognostic Significance of TNM Staging Guidelines in Lung Carcinoid Tumors. *J Thorac Oncol*. 2019 Feb 1;14(2):184–92.
25. Marchevsky AM, Walts AE. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH). *Semin Diagn Pathol*. 2015 Nov 1 ;32(6):438–44.
26. Gorshtein A, Gross DJ, Barak D, Strenov Y, Refaeli Y, Shimon I, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and the associated lung neuroendocrine tumors: clinical experience with a rare entity. *Cancer*. 2012 Feb 1 ;118(3):612–9.
27. Marchiò C, Gatti G, Massa F, Bertero L, Filosso P, Pelosi G, et al. Distinctive pathological and clinical features of lung carcinoids with high proliferation index. *Virchows Arch*. 2017 Dec 1;471(6):713–20.
28. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol*. 2005 Feb;29(2):179–87.
29. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM, Wells AU, Du Bois RM, Burke MM, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax*. 2007 Mar ;62(3):248–52.
30. Rossi G, Cavazza A, Spagnolo P, Sverzellati N, Longo L, Jukna A, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome. *Eur Respir J*. 2016 Jun 1 ;,47(6):1829–41.
31. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep 26 ;10(9):1240–2.
32. Pelosi G, Sonzogni A, Harari S, Albini A, Bresaola E, Marchiò C, et al. Classification of pulmonary neuroendocrine tumors: new insights. *Transl lung cancer Res*. 2017 Oct 1;6(5):513–29.
33. Vesterinen T, Kuopio T, Ahtiainen M, Knuuttila A, Mustonen H, Salmenkivi K, et al. PD-1 and PD-L1 expression in pulmonary carcinoid tumors and their association to tumor spread. *Endocr Connect*. 2019 Aug 1 ;8(8):1168–75.

34. De Jong WK, Schaapveld M, Blaauwgeers JLG, Groen HJM. Pulmonary tumours in the Netherlands: focus on temporal trends in histology and stage and on rare tumours. *Thorax*. 2008 ;63(12):1096–102.
35. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, Bendayan D, Saute M, Glazer M, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest*. 2001 ;119(6):1647–51.
36. Hallgrímsson JG, Jónsson T, Jóhannsson JH. Bronchopulmonary carcinoids in Iceland 1955-1984. A retrospective clinical and histopathologic study. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989 ;23(3):275–8.
37. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008 Nov ;113(10):2655–64.
38. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden - PubMed [Internet].
39. Perez EA, Koniaris LG, Snell SE, Gutierrez JC, Sumner WE, Lee DJ, et al. 7201 carcinoids: increasing incidence overall and disproportionate mortality in the elderly. *World J Surg*. 2007 May;31(5):1022–30.
40. Quaedvlieg PFHJ, Visser O, Lamers CBHW, Janssen-Heijen MLG, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2001 ;12(9):1295–300.
41. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer*. 2002 ;37(2):127–35.
42. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008 ; 26(18):3063–72.
43. Hemminki K, Li X. Familial carcinoid tumors and subsequent cancers: a nation-wide epidemiologic study from Sweden. *Int J cancer*. 2001 Nov 1;94(3):444–8.
44. Bronchopulmonary carcinoids: An analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties .

45. Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F, Campana D, Manzoni M, Davì M V., et al. Natural history of gastro-entero-pancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian epidemiological study: the NET management study. *J Endocrinol Invest*. 2012 Oct;35(9):817–23.
46. Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker R V. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2003 Dec ;10(4):437–50.
47. Sachithanandan N, Harle RA, Burgess JR. Bronchopulmonary carcinoid in multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer*. 2005 Feb 1 ;103(3):509–15.
48. Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. *Int J cancer*. 2008 Aug 15 ;123(4):867–73.
49. Rossi G, Cavazza A, Spagnolo P, Sverzellati N, Longo L, Jukna A, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia syndrome REVIEW INTERSTITIAL LUNG DISEASES. *Eur Respir J*. 2016 ;47:1829–41.
50. Raphael MJ, Chan DL, Law C, Singh S. Principles of diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *CMAJ*. 2017 Mar 13;189(10):E398–404.
51. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner M V., Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008 Jul 1;113(1):5–21.
52. 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 Feb;89(2):217–22.
53. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017 Apr 1;18(4):525–34.
54. Ito T, Lee L, Jensenc RT. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018 Feb 1;25(1):22.
55. Lombard-Bohas C, François L, Forestier J, Olesinski J, Walter T. Carcinoid heart disease: pathophysiology, clinical features, biology, screening prognosis and treatment. *H-GOD* oct 2016;23(S2):17-27.
56. Filosso PL, Kidd M, Roffinella M, Lewczuk A, Chung KM, Kolasinska-Cwikla A, et al. The utility of blood neuroendocrine gene transcript measurement in the diagnosis of bronchopulmonary neuroendocrine tumours and as a tool to evaluate surgical resection and disease progression. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Mar 1 ;53(3):631–9.

57. Malczewska A, Kidd M, Matar S, Kos-Kudła B, Bodei L, Oberg K, et al. An Assessment of Circulating Chromogranin A as a Biomarker of Bronchopulmonary Neuroendocrine Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroendocrinology*. 2020 Feb 1;110(3–4):198–216.
58. Sahani D V., Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology*. 2013 Jan;266(1):38–61.
59. Dromain C, De Baere T, Baudin E, Galline J, Ducreux M, Boige V, et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jan 1;180(1):121–8.
60. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, Vullierme MP, Tubach F, Paradis V, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2013 Aug ; 268(2):390–9.
61. Moryoussef F, De Mestier L, Belkebir M, Deguelte-Lardière S, Brixi 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 Mar 1 ;104(3):264–72.
62. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pulmonary carcinoid tumors - The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2015 December;59(4):446-54 - *Minerva Medica - Journals*
63. Moore W, Freiberg E, Bishawi M, Halbreiner MS, Matthews R, Baram D, et al. FDG-PET imaging in patients with pulmonary carcinoid tumor. *Clin Nucl Med*. 2013 Jul;38(7):501–5.
64. Chen Y, Dong Y, Shi J, Zhao L. Clinicopathological, Oncogenic, and 18 F-FDG PET/CT Features of Primary Pulmonary Carcinoid in Resection Specimens. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022 Jun 15 ;2022:1–10.
65. Krüger S, Buck AK, Blumstein NM, Pauls S, Schelzig H, Kropf C, et al. Use of integrated FDG PET/CT imaging in pulmonary carcinoid tumours. *J Intern Med*. 2006 Dec ;260(6):545–50.
66. Zidan L, Iravani A, Kong G, Akhurst T, Michael M, Hicks RJ. Theranostic implications of molecular imaging phenotype of well-differentiated pulmonary carcinoid based on 68 Ga-DOTATATE PET/CT and 18 F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jan 1 ;48(1):204–16.
67. Thuillier P, Liberini V, Rampado O, Gallio E, De Santi B, Ceci F, et al. Diagnostic Value of Conventional PET Parameters and Radiomic Features Extracted from 18F-FDG-PET/CT for Histologic Subtype Classification and Characterization of Lung Neuroendocrine Neoplasms. *Biomedicines*. 2021 Mar 1 ;9(3):1–14.

68. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, De Lajarte-Thirouard AS, Bourriel C, et al. Predictive Value of 18F-FDG PET and Somatostatin Receptor Scintigraphy in Patients with Metastatic Endocrine Tumors. *J Nucl Med*. 2009 Jun 1 ;50(6):858–64.
69. Granberg D, Sundin A, Janson ET, Öberg K, Skogseid B, Westlin JE. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Dec ;59(6):793–9.
70. Oliaro A, Filosso PL, Bellò M, Casadio C, Muni A, Angusti T, et al. RISULTATI PRELIMINARI SULL'UTILIZZO DELLA SCINTIGRAFIA CON OCTREOTIDE RADIOMARCATO COME METODICA DI DIAGNOSI DELLE NEOPLASIE NEUROENDOCRINE E NON NEUROENDOCRINE DEL POLMONE. *Minerva Chir*. 1997 Nov;52(11):1335–8.
71. Briganti V, Cuccurullo V, Berti V, Di Stasio GD, Linguanti F, Mungai F, et al. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC is a New Opportunity in Neuroendocrine Tumors of the Lung (and in other Malignant and Benign Pulmonary Diseases). *Curr Radiopharm*. 2019;13(3):166–76.
72. Lococo F, Perotti G, Cardillo G, De Waure C, Filice A, Graziano P, et al. Multicenter comparison of 18F-FDG and 68Ga-DOTA-peptide PET/CT for pulmonary carcinoid. *Clin Nucl Med*. 2015 Mar 13;40(3):e183–9.
73. Komek H, Can C, Urakçi Z, Kepenek F. Comparison of (18F)FDG PET/CT and (68Ga)DOTATATE PET/CT imaging methods in terms of detection of histological subtype and related SUVmax values in patients with pulmonary carcinoid tumors. *Nucl Med Commun*. 2019 May 1;40(5):517–24.
74. Purandare NC, Puranik A, Agrawal A, Shah S, Kumar R, Jiwnani S, et al. Does 68Ga-DOTA-NOC-PET/CT impact staging and therapeutic decision making in pulmonary carcinoid tumors? *Nucl Med Commun*. 2020 ;41(10):1040–6.
75. Venkitaraman B, Karunanithi S, Kumar A, Khilnani GC, Kumar R. Role of 68Ga-DOTATOC PET/CT in initial evaluation of patients with suspected bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(5):856–64.
76. Jindal T, Kumar A, Venkitaraman B, Dutta R, Kumar R. Role of 68Ga-DOTATOC PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoids. *Korean J Intern Med*. 2010;25(4):386–91.
77. Lamarca A, Pritchard DM, Westwood T, Papaxoinis G, Nonaka D, Vinjamuri S, et al. 68Gallium DOTANOC-PET Imaging in Lung Carcinoids: Impact on Patients' Management. *Neuroendocrinology*. 2018;106(2):128–38.
78. Cattoni M, Vallières E, Brown LM, Sarkeshik AA, Margaritora S, Siciliani A, et al. Is there a role for traditional nuclear medicine imaging in the management of pulmonary carcinoid tumours? *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2017;51(5):874–9.

79. Zidan L, Iravani A, Oleinikov K, Ben-Haim S, Gross DJ, Meirovitz A, et al. Efficacy and Safety of 177 Lu-DOTATATE in Lung Neuroendocrine Tumors: A Bicenter study. *J Nucl Med*. 2022 Feb 1;63(2):218–25.
80. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1604–20.
81. Wegner RE, Abel S, Hasan S, Horne ZD, Colonias A, Weksler B, et al. The role of adjuvant therapy for atypical bronchopulmonary carcinoids. *Lung Cancer*. 2019 May 1;131:90–4.
82. Herde RF, Kokeny KE, Reddy CB, Akerley WL, Hu N, Boltax JP, et al. Primary pulmonary carcinoid tumor: a long-term single institution experience/Primary pulmonary carcinoid tumor HHS Public Access. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(1):24–9.
83. Marty-Ané CH, Costes V, Pujol JL, Alauzen M, Baldet P, Mary H. Carcinoid tumors of the lung: Do atypical features require aggressive management? *Ann Thorac Surg*. 1995;59(1):78–83.
84. Rubino M, Scoazec JY, Pisa E, Faron M, Spaggiari L, Hadoux J, et al. Lung carcinoids with high proliferative activity: Further support for the identification of a new tumor category in the classification of lung neuroendocrine neoplasms. *Lung Cancer*. 2020 Oct 1 ;148:149–58.
85. Lou F, Sarkaria I, Pietanza C, Travis W, Roh MS, Sica G, et al. Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: implications for postoperative surveillance. *Ann Thorac Surg*. 2013 Oct;96(4):1156–62.
86. Pavel M, Hörsch D, Caplin M, Ramage J, Seufferlein T, Valle J, et al. Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr 1;100(4):1511–9.
87. Kulke MH, O’Dorisio T, Phan A, Bergsland E, Law L, Banks P, et al. Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Oct 1;21(5):705–14.
88. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* . 2014 Jul 17 ;371(3):224–33. Available from:
89. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009 Oct ;27(28):4656–63.

90. Sullivan I, Le Teuff G, Guigay J, Caramella C, Berdelou A, Leboulleux S, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in sporadic, progressive, metastatic pulmonary carcinoids. *Eur J Cancer*. 2017 Apr 1;75:259–67.
91. Ferolla P, Brizzi MP, Meyer T, Mansoor W, Mazieres J, Do Cao C, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Dec 1;18(12):1652–64.
92. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 10;34(32):3906–13.
93. Fazio N, Granberg D, Grossman A, Saletan S, Klimovsky J, Panneerselvam A, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study. *Chest*. 2013 [;143(4):955–62.
94. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2016 Mar 5 ;387(10022):968–77.
95. Walter T, Van Brakel B, Vercherat C, Hervieu V, Forestier J, Chayvialle JA, et al. O6-Methylguanine-DNA methyltransferase status in neuroendocrine tumours: prognostic relevance and association with response to alkylating agents. *Br J Cancer* 2015 Feb 3 ;112(3):523–31.
96. Crona J, Fanola I, Lindholm DP, Antonodimitrakis P, Öberg K, Eriksson B, et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology*. 2013 Oct ;98(2):151–5.
97. Al-Toubah T, Morse B, Strosberg J. Capecitabine and Temozolomide in Advanced Lung Neuroendocrine Neoplasms. *Oncologist*. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 5];25(1):e48–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31455747/>
98. Walter T, Planchard D, Bouledrak K, Scoazec JY, Souquet PJ, Dussol AS, et al. Evaluation of the combination of oxaliplatin and 5-fluorouracil or gemcitabine in patients with sporadic metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Lung Cancer*. 2016 Jun 1 ;96:68–73.
99. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12 ; 376(2):125–35.

100. Mariniello A, Bodei L, Tinelli C, Baio SM, Gilardi L, Colandrea M, et al. Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Mar 1
101. Ianniello A, Sansovini M, Severi S, Nicolini S, Grana CM, Massri K, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-DOTATATE in advanced bronchial carcinoids: prognostic role of thyroid transcription factor 1 and (18)F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jun 1;43(6):1040–6.
102. Brabander T, Van Der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, De Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [ 177 Lu-DOTA 0,Tyr 3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 15 ;23(16):4617–24.
103. Lococo F, Rapicetta C, Mengoli MC, Filice A, Paci M, Stefano T Di, et al. Diagnostic performances of 68 Ga-DOTATOC versus 18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pulmonary carcinoid tumours and interrelationship with histological features.
104. Kayani I, Conry BG, Groves AM, Win T, Dickson J, Caplin M, et al. A comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2009;50(12):1927–32.
105. Ansquer C, Touchefeu Y, Faivre-Chauvet A, Leux C, Le Bras M, Régenet N, et al. Head-to-Head Comparison of 18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT in Patients With Midgut Neuroendocrine Tumors. *Clin Nucl Med*. 2021 Mar 1 ;46(3):181–6.
106. Simon C, Dansin E, Gérinière L ADEN sur les CarT (ENCART). R généraux sur la prise en charge en 2018–2019. *RMRA janv 2020*;12(1):43. No Title.
107. Quinn AM, Chaturvedi A, Nonaka D. High-grade Neuroendocrine Carcinoma of the Lung With Carcinoid Morphology: A Study of 12 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2017 ;41(2):263–70.
108. Kasajima A, Konukiewitz B, Oka N, Suzuki H, Sakurada A, Okada Y, et al. Clinicopathological Profiling of Lung Carcinoids with a Ki67 Index > 20. *Neuroendocrinology*. 2019 Feb 1;108(2):109–20.
109. Oka N, Kasajima A, Konukiewitz B, Sakurada A, Okada Y, Kameya T, et al. Classification and Prognostic Stratification of Bronchopulmonary Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2020 Apr 1 ;110(5):393–403.
110. Marchiò C, Gatti G, Massa F, Bertero L, Filosso P, Pelosi G, et al. Distinctive pathological and clinical features of lung carcinoids with high proliferation index. *Virchows Arch*. 2017 Dec 1;471(6):713–20.

111. Cros J, Théou-Anton N, Gounant V, Nicolle R, Reyes C, Humez S, et al. Specific Genomic Alterations in High-Grade Pulmonary Neuroendocrine Tumours with Carcinoid Morphology. *Neuroendocrinology*. 2021 Dec 1 ;111(1–2):158–69.
112. Rubino M, Scoazec JY, Pisa E, Faron M, Spaggiari L, Hadoux J, et al. Lung carcinoids with high proliferative activity: Further support for the identification of a new tumor category in the classification of lung neuroendocrine neoplasms. *Lung Cancer*. 2020 Oct 1 ;148:149–58.

## 8. Annexes

### Annexe I Classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé des tumeurs pulmonaires de 2021 (extrait focalisé sur les tumeurs neuroendocrines)

#### TUMEURS NEUROENDOCRINES PULMONAIRES

##### Lésions pré-invasives

Hyperplasie diffuse idiopathique à cellules neuroendocrines 8040/0

##### Tumeurs neuroendocrines

Tumeur carcinoïde NOS / tumeur neuroendocrine NOS 8240/3

Tumeur carcinoïde typique / tumeur neuroendocrine de grade 1 8240/3

Tumeur carcinoïde atypique / tumeur neuroendocrine de grade 2 8249/3

##### Carcinomes neuroendocrines

Carcinome à petites cellules 8041/3

Carcinome à petites cellules composite 8045/3

##### Carcinome neuroendocrine à grandes cellules 8013/3

Carcinome neuroendocrine à grandes cellules composite 8013/3

## Annexe II : Classification TNM 8<sup>ème</sup> édition

<b>T - Tumeur</b>	<b>Tx</b>	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	<b>T0</b>	Absence de tumeur identifiable.
	<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
	<b>T1</b>	Tumeur de <b>3 cm ou moins</b> dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	<b>T1a(mi)</b>	Adénocarcinome minimalement-invasif
	<b>T1a</b>	≤ 1cm
	<b>T1b</b>	> 1 cm et ≤ 2 cm
	<b>T1c</b>	> 2 cm et ≤ 3 cm
	<b>T2</b>	Tumeur de <b>plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins</b> , avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atelectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	<b>T2a</b>	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	<b>T2b</b>	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	<b>T3</b>	Tumeur de <b>plus de 5 cm et de 7 cm ou moins</b> , ou associée à un(des) <b>nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe</b> , ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
	<b>T4</b>	Tumeur de <b>plus de 7 cm</b> ou associée à un(des) <b>nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s)</b> comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.
	<b>N - Adénopathies</b>	<b>Nx</b>
<b>N0</b>		Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
<b>N1</b>		Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
<b>N2</b>		Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénares
<b>N3</b>		Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
<b>Métastases</b>	<b>M0</b>	Pas de métastase à distance.
	<b>M1</b>	Existence de métastases :
	<b>M1a</b>	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	<b>M1b</b>	1 seule métastase dans un seul site métastatique
	<b>M1c</b>	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

### Classification des cancers bronchiques en stade

<b>Carcinome occulte</b>	Tx N0 M0	<b>Stade IIIA</b>	T1,2 N2, M0
<b>Stade 0</b>	Tis N0 M0		T3 N1 M0
<b>Stade IA-1</b>	T1a(mi) N0 M0		T4 N0,1 M0
	T1a N0 M0	<b>Stade IIIB</b>	T1,2 N3 M0
<b>Stade IA-2</b>	T1b N0 M0		T3,4 N2 M0
<b>Stade IA-3</b>	T1c N0 M0	<b>Stade IIIC</b>	T3,4 N 3 M0
<b>Stade IB</b>	T2a N0 M0	<b>Stade IV-A</b>	Tout M1a
<b>Stade IIA</b>	T2b N0 M0		Tout M1b
<b>Stade IIB</b>	T1,2 N1 M0	<b>Stade IV-B</b>	Tout M1c
	T3 N0 M0		

**Titre de Thèse : PLACE DE LA TEP-DOTATOC DANS LE BILAN LESIONNEL INITIAL DES NEOPLASIES NEURO-NEUROENDOCRINES BRONCHIQUES BIEN DIFFERENCIEES. COMPARAISON À LA TEP-FDG ET À LA TDM.**

---

RESUME

Les NNE bronchiques bien différenciées sont des tumeurs d'évolution hétérogène, pour lesquelles le bilan lésionnel initial n'est pas parfaitement codifié. Nous avons analysé rétrospectivement les données des TEP-DOTATOC réalisées lors du bilan initial de 40 patients présentant une TNE bronchique (3 CA, 22 CT, 3 DIPNECH, 12 NOS, dont parmi eux 11 métastatiques) et comparé les résultats aux données de la TDM et de la TEP FDG quand disponibles (n=30).

Nous concluons que la TEP-DOTATOC est un examen performant et complémentaire de la TEP FDG et de la TDM pour le bilan lésionnel initial des TNE bronchiques. La TEP-DOTATOC est meilleure dans la détection des CT, dans l'évaluation ganglionnaire des CT et en cas de lésions secondaires osseuses, cérébrales ou surrénaliennes. Ces constatations imposent désormais la TEP-DOTATOC dans le bilan lésionnel initial des TNE bronchiques.

---

**MOTS-CLES**

**Tumeurs neuro-endocrines bronchiques, tumeur carcinoïde typique, tumeur carcinoïde atypique, DIPNECH, performances, TEP-DOTATOC, TEP-FDG, TDM, envahissement ganglionnaire, envahissement métastatique**