Techniques de médecine nucléaire pour l'imagerie et le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques

C. Ansquer, F. Kraeber-Bodere

▶ **To cite this version:**

C. Ansquer, F. Kraeber-Bodere. Techniques de médecine nucléaire pour l'imagerie et le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques. Emc- Radiologie, 2016, 10.1016/S1879-8527(16)67020-X . inserm-02913623

HAL Id: inserm-02913623

https://inserm.hal.science/inserm-02913623

Submitted on 10 Aug 2020

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.

Techniques de médecine nucléaire pour l'imagerie et le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques

C. Ansquer, F. Kraeber-Bodéré

Ce travail a bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence nationale de la recherche au titre du programme « Investissements d'Avenir » portant la référence ANR-LABX-0018-01.

La médecine nucléaire apporte des outils performants pour l'imagerie et la thérapie des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques, caractérisées par l'expression de biomarqueurs spécifiques. La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (OctreoScan®) a été considérée comme l'examen d'imagerie fonctionnelle de référence jusqu'à récemment, complémentaire de la tomodensitométrie et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et permettant de sélectionner les patients pour des thérapies ciblées par analogues de la somatostatine froids ou radiomarqués dans une approche théranostique. Aujourd'hui la tomographie par émission de positons avec des analogues de la somatostatine marqués au gallium 68 est développée dans des études cliniques, avec d'excellentes performances diagnostiques par rapport à l'OctreoScan® et aux examens d'imagerie morphologique. Disponible en routine, la tomographie par émission de positons à la 6-fluoro-(18F)-L-3,4-dihydroxyphénylalanine présente une très bonne sensibilité pour la détection des tumeurs sérotoninergiques et la tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose pour les formes peu différenciées. La captation du fluorodésoxyglucose est considérée comme un marqueur de mauvais pronostic dans les tumeurs neuroendocrines digestives. Les analogues de la somatostatine marqués au lutétium 177 et à l'yttrium 90, radionucléides émetteurs de particule bêta-, sont également développés pour la radiothérapie interne vectorisée de ces tumeurs, avec une efficacité démontrée, dépendant de l'intensité de la captation tumorale évaluée par une imagerie préthérapeutique des récepteurs de la somatostatine, de l'envahissement hépatique qui doit être limité et de l'état général du patient qui doit être conservé. La toxicité, essentiellement hématologique et rénale, peut être en partie réduite par une bonne sélection des patients.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Tumeur neuroendocrine gastro-entéro-pancréatique ; Scintigraphie ; Analogue de la somatostatine ; ^{18}FDG ; ^{18}FDOPA ; PRRT

Plan

- **Problématique des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP)** 2
- **Outils de médecine nucléaire pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines** 2
- **Imagerie fonctionnelle des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques** 2
  - Tomographie par émission de positon au 18-fluorodésoxyglucose, imagerie pronostique 2
  - Tomographie par émission de positon à la 18F-L-3,4-dihydroxyphénylalanine 4
  - Imagerie des récepteurs de la somatostatine 5
- **Radiothérapie interne vectorisée (RIV) des tumeurs neuroendocrines** 7
  - Généralités 7
  - Analogues de la somatostatine utilisés pour la radiothérapie interne vectorisée 8
  - Résultats et perspectives de la radiothérapie interne vectorisée par les analogues de la somatostatine 8
  - Effets secondaires 8
  - Indications 8
- **Apport de la médecine nucléaire pour l'évaluation thérapeutique** 9
- **Conclusion** 9

Volume 11 > n°3 > septembre 2016
http://dx.doi.org/10.1016/S1879-8527(16)67020-X

■ Problématique des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP)

Les TNE-GEP constituent un groupe hétérogène de tumeurs présentant néanmoins des caractéristiques fonctionnelles communes, telles que la synthèse de nombreux peptides et neurotransmetteurs et l'expression membranaire de biomarqueurs spécifiques, récepteurs ou transporteurs. Ce sont des tumeurs rares (1 % de l'ensemble des tumeurs), dont l'incidence augmente, notamment du fait des progrès diagnostiques [1]. Les tumeurs primitives peuvent siéger au niveau de différents organes, mais sont plus fréquentes au niveau de l'intestin grêle, au niveau colorectal, de l'appendice, de l'estomac et du pancréas. On distingue les TNE fonctionnelles, souvent détectées à un stade précoce, des TNE non fonctionnelles, diagnostiquées fortuitement à l'imagerie ou à un stade localement évolué ou métastatique. Les TNE-GEP fonctionnelles les plus fréquentes sécrètent la sérotonine (primitif en général au niveau de l'intestin grêle), l'insuline ou la gastrine (primitif duodénopancréatique). Les autres sécrétions (glucagon, *vasointestinal peptide* [VIP], somatostatine, etc.) sont beaucoup plus rares.

Les TNE-GEP sont le plus souvent sporadiques mais peuvent aussi s'inscrire dans un contexte familial de néoplasie endocrinienne multiple de type 1, de maladie de von Hippel-Lindau ou de neurofibromatose de type 1. La détection des tumeurs primitives est souvent un challenge en raison de leur petite taille (même au stade métastatique) et de la fréquence des atteintes multiples pour les localisations intestinales.

Le pronostic très variable des TNE dépend notamment du type de sécrétion, de la localisation de la tumeur primitive, de l'extension tumorale, de la différenciation et du grade tumoral. Comparativement aux autres cancers digestifs, les TNE-GEP restent en général d'évolution indolente, même au stade métastatique. Il existe néanmoins des formes agressives et une hétérogénéité lésionnelle peut être constatée, accentuée par l'évolution tumorale métastatique et probablement la pression des traitements. Le syndrome fonctionnel peut être très invalidant, dominer le tableau clinique et mettre en jeu le pronostic vital, même dans des formes localisées.

La chirurgie est la seule procédure potentiellement curable et l'exérèse des lésions plus évoluées doit toujours être discutée en cas de sécrétion tumorale et pour éviter des complications locales ultérieures, en particulier pour les localisations intestinales. À l'exception des lésions de petite taille bien différenciées de l'appendice ou du rectum, les TNE-GEP sont à risque de métastase ou de rechute et nécessitent une surveillance. Devant l'hétérogénéité lésionnelle et la diversité des moyens thérapeutiques disponibles, la prise en charge optimale de ces tumeurs se conçoit actuellement de manière pluridisciplinaire dans le but d'offrir une approche personnalisée et stratifiée. L'étude du phénotype tumoral permet de prédire le comportement tumoral et d'adapter les traitements en fonction de l'expression de biomarqueurs pronostiques et prédictifs de l'efficacité de thérapies ciblées. Le développement et la validation de « compagnons diagnostiques » ou d'agents théranostiques représentent un axe prioritaire en cancérologie pour proposer des traitements ciblés et éviter les thérapies inefficaces et coûteuses. La médecine nucléaire apporte des outils performants, diagnostiques et thérapeutiques pour une prise en charge personnalisée des patients atteints de TNE.

■ Outils de médecine nucléaire pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines

L'analyse du phénotype neuroendocrine et le concept d'agents théranostiques ne sont pas récents en médecine nucléaire. Les biomarqueurs exprimés par les cellules tumorales représentent des cibles potentielles pour des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) utilisés pour l'imagerie moléculaire, scintigraphies et tomographies par émission de positons (TEP) ou les applications thérapeutiques appelées radiothérapies internes vectorisées (RIV) ou plus récemment radiothérapies moléculaires. Ainsi la méta-iodo-benzylguanidine (mIBG) et des analogues de la somatostatine (SMSa) radiomarqués sont utilisés depuis plus de 20 ans pour l'imagerie et le traitement des TNE. L'utilisation des SMSa marqués à l'indium 111 (OctreoScan®) pour l'imagerie, suivie de celle des SMSa marqués à l'yttrium 90 ou au lutétium 177 pour le traitement, illustrent parfaitement une approche théranostique, avec une première étape d'imagerie prédictive étudiant de façon non invasive la cartographie corps entier de l'expression et l'accessibilité in vivo du biomarqueur et une deuxième étape de thérapie ciblée, dont l'efficacité dépend de l'intensité de fixation observée en imagerie [2].

Sur la dernière décennie, l'imagerie hybride s'est imposée en médecine nucléaire permettant la fusion en un même examen de l'imagerie fonctionnelle et de l'imagerie morphologique du scanner à rayons X. Cette fusion d'images permet de mieux localiser l'atteinte lésionnelle et d'améliorer la spécificité et la sensibilité de l'imagerie fonctionnelle. Deux MRP spécifiques des TNE, émetteurs de photons gamma, sont utilisés en médecine nucléaire conventionnelle, la mIBG et l'OctreoScan®, permettant la réalisation d'images planaires ou en coupe par tomographie par émission monophotonique couplées à la tomodensitométrie (TEMP/TDM). La TEP est une imagerie fonctionnelle de haute résolution basée sur la détection de deux émissions gamma émises en coïncidence par un isotope émetteur de positons. Cette imagerie TEP couplée à la TDM s'est largement développée avec actuellement plus d'une centaine d'équipements sur le territoire français et plusieurs MRP disponibles. Le fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 (^{18}FDG) et le 6-fluoro-(18F)-L-3,4-dihydroxyphénylalanine (^{18}F-DOPA) sont des MRP commercialisés disponibles en routine ; d'autres ne le sont actuellement que dans le cadre d'essais cliniques comme les analogues de la somatostatine marqués au gallium 68 (^{68}Ga-SMSa), mais devraient être plus accessibles dans un proche avenir. Pour la thérapie, différents SMSa ont été développés, marqués avec des radionucléides thérapeutiques émetteurs de particules bêta-, comme l'yttrium 90 ou au lutétium 177, avec une efficacité dans différents sous-types de TNE. Ces approches de RIV utilisées depuis plus de 15 ans en Europe dans le cadre d'essais cliniques ou de préparation magistrale sont en cours d'évaluation en France.

■ Imagerie fonctionnelle des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques

Le choix du traceur tient compte de facteurs liés à la tumeur comme la localisation de la tumeur primitive, le type de sécrétion, le degré de différenciation, l'index de prolifération ou le grade histopronostique (classification de l'Organisation mondiale de la santé [OMS] 2010) [3] quand ils sont connus. La question clinique et l'impact attendu des examens sur la prise en charge du patient sont également des éléments primordiaux pour déterminer l'exhaustivité du bilan. La Figure 1 résume les indications des examens d'imagerie fonctionnelle pour une prise en charge personnalisée des TNE-GEP. Les mécanismes de captation et de rétention cellulaires des principaux MRP utilisés pour l'exploration des TNE-GEP sont illustrés sur la Figure 2.

Tomographie par émission de positon au 18-fluorodésoxyglucose, imagerie pronostique

Le ^{18}FDG, analogue radiomarqué du glucose, est le traceur TEP le plus utilisé en cancérologie en raison du métabolisme glucidique accru des cellules tumorales. Ce traceur s'est avéré peu adapté pour le bilan d'extension des pathologies tumorales d'évolution indo-

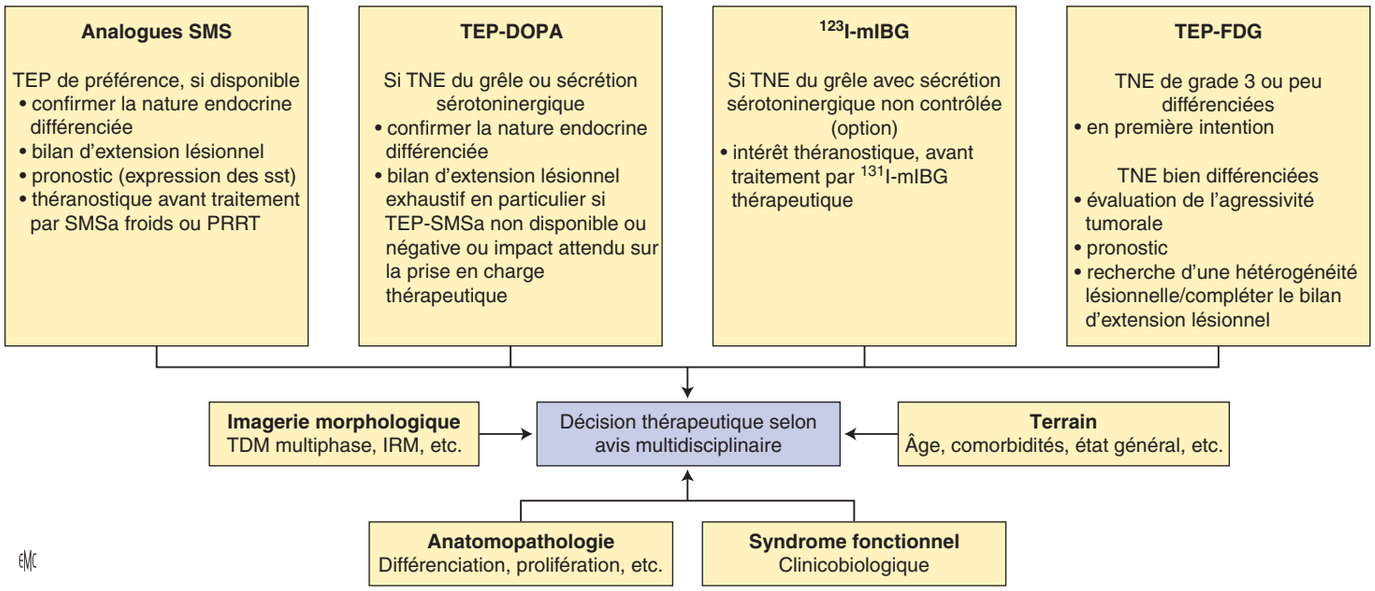

Figure 1. Indications des examens d'imagerie fonctionnelle pour une prise en charge personnalisée des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP). SMS : somatostatine ; SMSa : analogues de la somatostatine ; TEP-FDG : tomographie par émission de positon au fluorodésoxyglucose ; sst : sous-types des récepteurs de la somatostatine ; PRRT : radiopeptidothérapie ; DOPA : L-3,4-dihydroxy-phénylalanine ; mIBG : méta-iodo-benzylguanidine ; TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

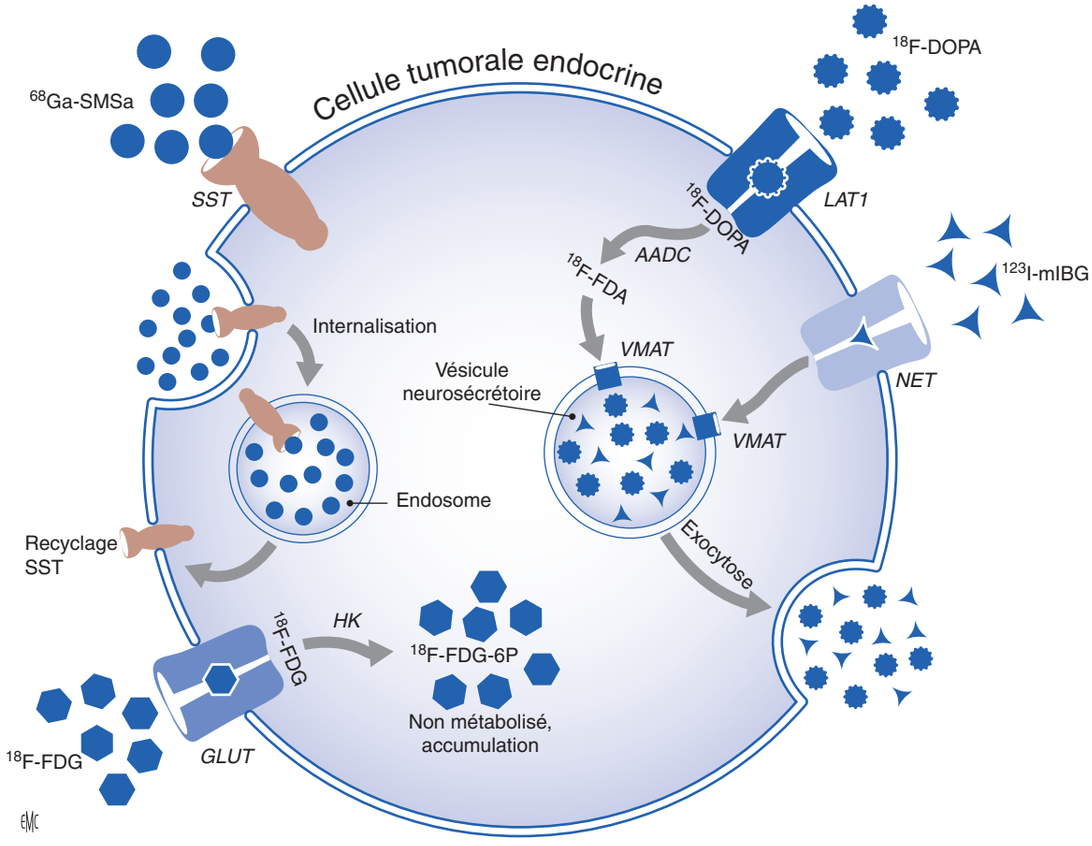

Figure 2. Mécanismes de captation et de rétention cellulaires des principaux médicaments radiopharmaceutiques utilisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques. mIBG : méta-iodo-benzylguanidine ; SMSa : analogues de la somatostatine ; ^{18}F-DOPA : 6-fluoro-(18F)-L-3,4-dihydroxyphénylalanine ; FDG : fluorodésoxyglucose ; FDA : fluorodopamine ; AADC : *aromatic l-amino acid decarboxylase* ; VMAT : *vesicular monoamine transporter* ; NET : norepinephrine *transporter* ; LAT1 : *L-type amino acid transporter 1* ; GLUT : *glucose transporter* ; sst : sous-types des récepteurs de la somatostatine.

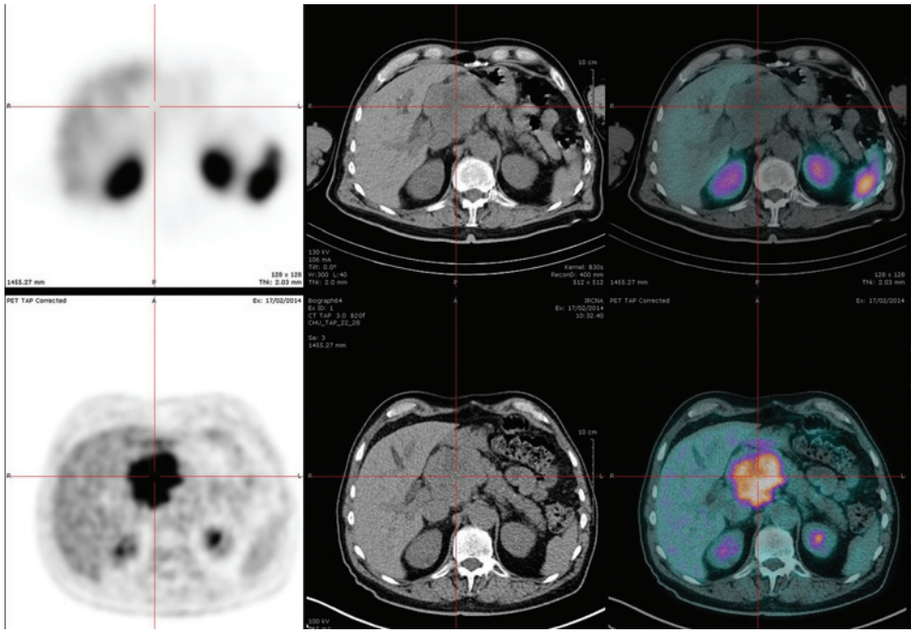

Figure 3. Volumineuse tumeur neuroendocrine peu différenciée de grade 3 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de la tête du pancréas, non fixante à l'OctreoScan® (série du dessus) et intensément avide de 18-fluorodésoxyglucose (série du dessous).

lente. En revanche, son intérêt comme marqueur d'agressivité et de pronostic péjoratif a été démontré dans de nombreux cancers classiquement avides de ^{18}FDG et plus récemment dans les tumeurs thyroïdiennes habituellement peu avides de ^{18}FDG (cancer différencié et carcinome médullaire), témoignant d'une dédifférenciation tumorale [4, 5]. Pour les TNE-GEP, la captation du ^{18}FDG semble également associée à la dédifférenciation et à l'agressivité tumorale. Ainsi, la TEP au ^{18}FDG est probablement l'imagerie la plus sensible pour le bilan d'extension des TNE peu différenciées et présente également un intérêt pronostique pour les TNE différenciées.

Les TNE peu différenciées sont des tumeurs proliférantes de mauvais pronostic, correspondant à la majorité des TNE de grade 3 de la classification OMS 2010 basée sur la valeur du Ki67 et de l'index mitotique [3]. Du fait de la perte des caractéristiques neuroendocrines, ces tumeurs ne surexpriment pas ou très peu les récepteurs de la SMS et la scintigraphie à l'OctreoScan® n'est pas indiquée. Ces tumeurs sont en revanche très avides de glucose et la TEP au ^{18}FDG est l'examen fonctionnel de première intention, même si son impact sur la prise en charge des patients n'est pas documenté dans la littérature. La Figure 3 montre un exemple de TNE pancréatique peu différenciée de grade 3 de la classification OMS, non fixante à l'OctreoScan® et intensément avide de ^{18}FDG.

Les tumeurs de grade 2 de la classification OMS 2010 mais également certaines tumeurs de grade 3 présentent une hétérogénéité évolutive [6]. Dans une série de 18 patients présentant une TNE bien différenciée de Ki67 supérieur à 10 % qualifiée de grade 2 « élevé », la TEP au ^{18}FDG s'est révélée plus performante que l'OctreoScan® avec des sensibilités de 77 % et 43 % respectivement, la TEP détectant plus de lésions que l'OctreoScan® chez 15 patients et l'OctreoScan® plus que la TEP chez trois patients [7]. Ainsi, l'extension tumorale métastatique peut être sous-estimée par l'OctreoScan® dans le cas de tumeurs différenciées et les deux approches d'imagerie semblent complémentaires. La complémentarité entre le traceur de métabolisme et celui ciblant les récepteurs à la SMS a été confirmée avec la TEP aux SMSa : la fixation du ^{18}FDG est prédominante dans les TNE de grade 2 « élevé » et grade 3 et la fixation du ^{68}Ga-SMSa dans les TNE de grade inférieur [8]. De manière étonnante, une fixation du ^{18}FDG a également été rapportée dans certaines TNE de grade 1 [8, 9]. Ces constatations soulèvent la question de la représentativité du Ki67 mais reflètent probablement surtout l'hétérogénéité des TNE tant au niveau lésionnel qu'au niveau de l'individu. La localisation tumorale semble également intervenir dans la fixation tumorale du ^{18}FDG avec une fréquence élevée de lésions positives parmi les TNE pancréatiques, notamment non fonctionnelles, formes tumorales souvent associées à une moins bonne différenciation et à un plus mauvais pronostic [10, 11]. Ainsi, la TEP au ^{18}FDG ne semble plus réservée à l'évaluation des TNE de haut grade et peut être discutée dans toute TNE en complément de la scintigraphie ou de la TEP aux SMSa pour compléter le bilan lésionnel ou lors de la modification de la pente évolutive de la maladie. L'intérêt de la TEP au ^{18}FDG pour orienter les biopsies mériterait également d'être étudié.

Dans les TNE métastatiques, il a été montré une valeur pronostique péjorative du ^{18}FDG, avec une survie sans progression d'autant plus courte que le grade métabolique tumoral est élevé [12–14]. L'évaluation tardive des 37 patients de la série de Garin et al. confirme l'intérêt pronostique majeur de la TEP au ^{18}FDG avec une survie nulle à 4 ans dans le groupe de patients ^{18}FDG-positifs, et une survie de 87 % dans le groupe de patients ^{18}FDG-négatifs [15]. Le niveau de fixation du ^{18}FDG apparaît plus performant pour l'évaluation pronostique que les autres facteurs pronostiques reconnus, notamment le Ki67. La TEP au ^{18}FDG a les avantages d'être une procédure non invasive, explorant le corps entier et pouvant être répétée facilement au cours de l'évolution de la maladie contrairement au Ki67 qui nécessite un prélèvement invasif et ne donne qu'une indication locale et à un temps donné de la prolifération tumorale. Il est probable que dans les années à venir, les résultats de la TEP au ^{18}FDG seront intégrés dans les algorithmes décisionnels de prise en charge des TNE-GEP.

Tomographie par émission de positon à la 18F-L-3,4-dihydroxyphénylalanine

La mIBG, analogue de la noradrénaline, était utilisée jusqu'à une dizaine d'années pour l'exploration et le traitement des TNE digestives à sécrétion sérotoninergique et son utilisation se limite aujourd'hui aux neuroblastomes et aux paragangliomes/phéochromocytomes. Depuis 2006, la DOPA, analogue d'acide aminé radiomarqué au fluor 18, peut être utilisée en routine clinique. Son intérêt dans l'exploration des TNE repose sur les capacités de ces tumeurs à stocker, accumuler et décarboxyler les précurseurs des amines biogènes. La DOPA est un précurseur de la synthèse de la dopamine, lui-même précurseur de la noradrénaline. Ce radiopharmaceutique présente des similitudes dans ses indications par rapport à la mIBG mais aussi un certain nombre de différences portant sur le mode d'entrée dans la cellule (via un transporteur des acides aminés LAT1/CD98 pour la DOPA et non plus le transporteur de la noradrénaline) et le devenir intracellulaire (la DOPA est décarboxylée en dopamine par

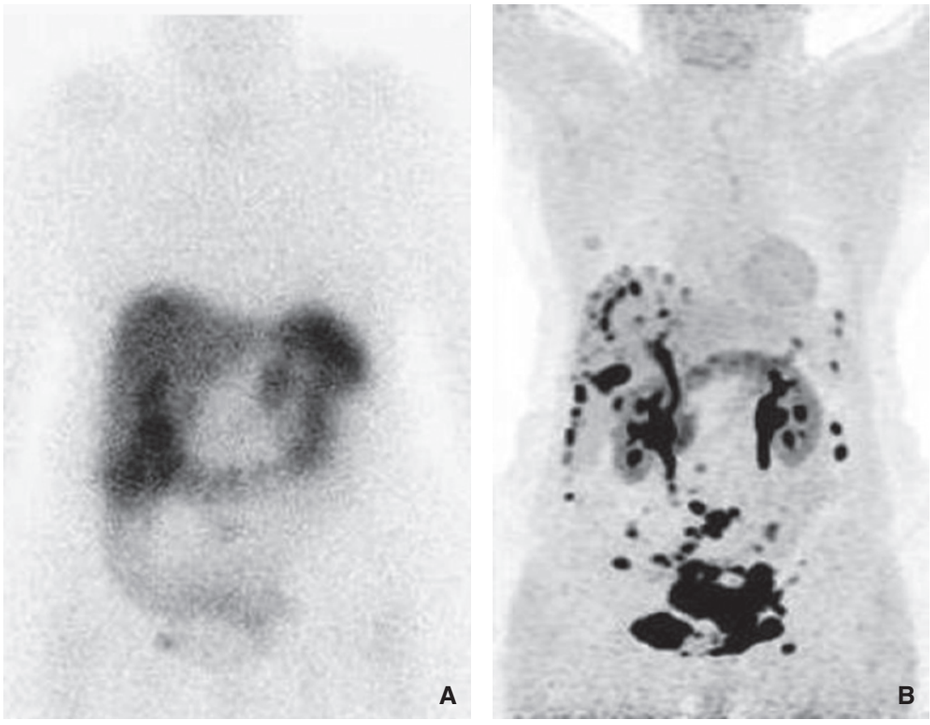

Figure 4. Suspicion clinique et biologique de récidive d'une tumeur neuroendocrine iléale bien différenciée (grade non connu) opérée sept ans auparavant devant des douleurs abdominales et une sérotonine élevée et en progression. Scintigraphie à l'OctreoScan® (A) peu contributive. Aspect de carcinose abdominopelvienne diffuse sur la tomographie par émission de positons à la L-3,4-dihydroxyphénylalanine (B) confirmant l'évolution métastatique majeure de la maladie.

la décarboxylase cytosolique *aromatic l-amino acid decarboxylase* [AADC] avant d'être stockée au niveau des vésicules neurosécrétoires) [16]. La captation accrue de la ^{18}F-DOPA par les TNE est attribuée à la surexpression du LAT1/CD98 et la rétention prolongée de certaines TNE (comme les TNE du grêle) est probablement en lien à l'hyperexpression/hyperactivité de l'AADC cytosolique et/ou du transporteur vésiculaire des monoamines de type 1 (VAMT1). Les interactions médicamenteuses sont différentes et moins nombreuses que pour la mIBG [17].

Les données publiées, peu nombreuses, portent sur de petites séries de patients et montrent clairement que la ^{18}F-DOPA constitue un traceur particulièrement performant pour le bilan d'extension et la localisation du primitif des TNE à différenciation sérotoninergique, en particulier de l'intestin grêle, avec une sensibilité supérieure à l'OctreoScan® et à la TDM [18, 19]. Dans une méta-analyse récente regroupant 76 patients avec TNE de l'intestin moyen explorés par TEP-DOPA, une sensibilité par lésion de 97 % est rapportée pour la TEP-DOPA, contre 49 % pour la scintigraphie à l'OctreoScan® et 65 % pour l'imagerie morphologique [20]. La Figure 4 illustre ce résultat. L'impact de l'examen sur la prise en charge thérapeutique est évalué à 25–30 % des cas [21]. Par ailleurs, l'intérêt de la TEP-DOPA a été étudié dans la détection des TNE métastasiques de primitif occulte après scintigraphie à l'OctreoScan® et scanner injecté triple phase chez 27 patients. Douze lésions primitives étaient détectées correspondant dans neuf cas à des TNE iléales de grade 1–2 avec de meilleures performances dans le groupe sécrétant la chromogranine A, la sérotonine et les acides 5-hydroxyindolacétiques (5HIAA) urinaires [22], confirmant la relation entre la captation/rétention de la ^{18}F-DOPA et l'activité métabolique de la maladie tumorale [22, 23].

Dans le cadre de la TNE pancréatique, la TEP-DOPA a prouvé son intérêt dans le bilan des insulinomes néonatals, permettant de différencier les formes diffuses des formes focales de la maladie et d'orienter la prise en charge chirurgicale [24]. Chez l'adulte, en revanche, son intérêt est limité en raison d'une fixation physiologique diffuse du pancréas exocrine qui n'est pas observée chez l'enfant probablement en raison d'une immaturité du tissu pancréatique et de la faible expression de la décarboxylase AADC. La prémédication par carbidopa, en réduisant l'activité AADC, permettrait d'augmenter le rapport tumeur/bruit de fond et de détecter des insulinomes chez des adultes présentant un hyperinsulinisme biologique [25]. Ces résultats restent à confirmer, d'autant que des études précédentes rapportaient la possibilité de faux négatifs après prémédication par carbidopa [26]. Comparée à la TEP-SMSa, la TEP-DOPA semble globalement moins performante pour le bilan des TNE non sérotoninergiques [27, 28].

En raison d'un faible rendement de marquage, ce traceur reste actuellement de disponibilité limitée et d'un coût relativement élevé. L'indication d'une TEP-DOPA mérite donc d'être discutée entre experts et d'être retenue principalement quand un impact important de l'examen est attendu pour la prise en charge des patients porteurs d'une TNE sérotoninergique. Dans les autres indications, il reste un traceur de 2^{e} ou 3^{e} intention après la scintigraphie ou TEP aux SMSa et la TEP-FDG.

Imagerie des récepteurs de la somatostatine

La majorité des TNE différenciées surexprime les récepteurs de la SMS, de manière prépondérante les sous-types (sst) 2 et à un moindre degré 3 et 5. La SMS native est un neuropeptide cyclique de petite taille et de demi-vie biologique courte. Des SMSa stables in vivo et à demi-vie plus longue ont été développés en vue d'une utilisation pour le diagnostic et la thérapie des TNE.

L'OctreoScan® est depuis le début des années 1980 le MRP de référence pour l'exploration des TNE. Il se lie spécifiquement, et avec une forte affinité au sst2 et une affinité moindre au sst5. Les premières études ont démontré ses hautes performances diagnostiques comparées à celles de l'imagerie morphologique de l'époque (scanner notamment) avec un impact sur la prise en charge des patients, faisant de la scintigraphie à l'OctreoScan® le gold standard pour le bilan lésionnel corps entier et le suivi thérapeutique des patients avec TNE [29, 30]. Cet examen d'imagerie fonctionnelle permet d'obtenir une cartographie lésionnelle corps entier et du fait de sa haute spécificité, d'établir dans la plupart des cas, orienté par la présentation clinicobiologique, le diagnostic in vivo et non invasif de TNE. C'est un outil théranostique, permettant en fonction du niveau d'expression des sst, de proposer un traitement par SMSa froids ou radiomarqués. Depuis l'amélioration des techniques d'imagerie morphologique (IRM et TDM en coupes fines multiphase), des limites de la scintigraphie à l'OctreoScan® dans la détection des petites lésions sont régulièrement constatées, en particulier dans les sites de fixation physiologique des SMSa, comme le foie et le tube digestif. Ces limites s'expliquent par les caractéristiques physiques de l'indium 111 et par la faible résolution des gammacaméras pour

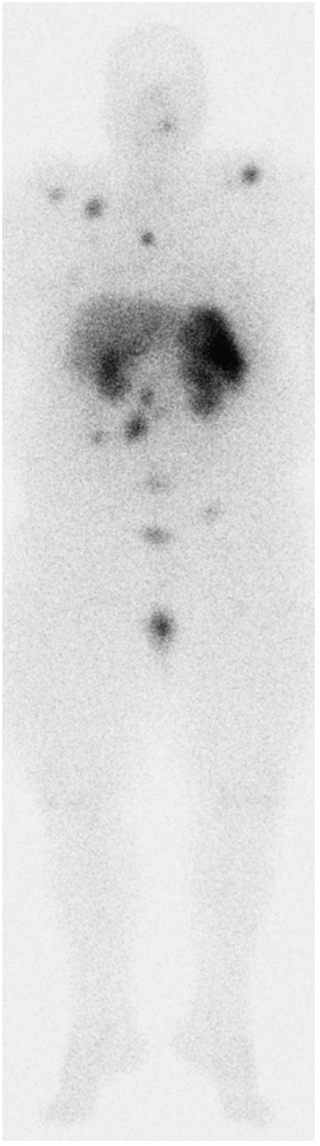

Figure 5. Scintigraphie corps entier à l'OctreoScan® montrant un envahissement osseux multifocal et ganglionnaire mésentérique chez un patient suivi pour une tumeur neuroendocrine bien différenciée de l'intestin grêle. Atteintes hépatiques de petite taille non détectées par cet examen.

la détection des photons de moyenne énergie. L'utilisation de technologie hybride tridimensionnelle TEMP/TDM ne semble que partiellement combler l'écart noté à l'heure actuelle par rapport au scanner haute résolution et à l'IRM. Cet examen conserve néanmoins l'avantage d'être disponible dans tous les services de médecine nucléaire. La Figure 5 illustre l'intérêt d'une exploration corps entier à l'OctreoScan® pour la détection des localisations métastatiques osseuses, mal visualisées sur le scanner.

Parallèlement au développement des équipements TEP, de nouveaux SMSa radiomarqués au gallium 68 ont été évalués pour l'imagerie, principalement à l'étranger, les plus utilisés étant le ^{68}Ga-DOTATOC, ^{68}Ga-DOTATATE ou ^{68}Ga-DOTANOC. Cependant, à l'heure actuelle, aucun SMSa n'est disponible en routine en France, mais des essais cliniques sont en cours. Comparativement à la scintigraphie à l'OctreoScan®, la TEP-SMSa présente de nombreux avantages, en particulier un gain notable en termes de performances diagnostiques qui s'explique par une affinité plus élevée pour le sst2, par un spectre d'affinité plus large pour les sst (affinité élevée pour le sst2, 3 et 5 pour le ^{68}Ga-DOTANOC), mais également par la technologie TEP qui confère une meilleure résolution spatiale (5 mm environ), permettant d'obtenir un très bon rapport signal/bruit et d'améliorer significativement la détection des lésions de petite taille. De plus, la TEP-SMSa est un examen de réalisation plus rapide que la scintigraphie à l'OctreoScan® (compter 3 h environ contre 24 à 48 h pour l'OctreoScan®), ne nécessitant pas de préparation digestive. Le radiomarquage des SMSa par le gallium 68 a l'avantage d'être réalisé sur site mais nécessite un investissement en matériel (automate de synthèse, générateur de ^{68}Ga) relativement onéreux et un personnel qualifié. L'irradiation du patient induite par la TEP-SMSa est inférieure à celle de l'OctreoScan®. Les données de la littérature sur l'intérêt de la TEP-SMSa sont importantes mais les séries publiées sont souvent hétérogènes ou concernent des effectifs limités. Aucune différence significative n'a été démontrée en termes de performances diagnostiques entre les différents ^{68}Ga-DOTA-SMSa.

L'étude de Gabriel et al. menée chez 84 patients rapporte une sensibilité par patient de la TEP-DOTATOC de 97 % contre 52 % pour la scintigraphie conventionnelle et 61 % pour le scanner. Chez 25 % des patients, la TEP révélait des lésions supplémentaires [31]. Du fait de son excellente résolution spatiale, la TEP permet la détection de petites lésions, avec un apport particulier dans des territoires inhabituels ou difficiles à analyser pour l'imagerie conventionnelle comme les organes creux. Elle est plus performante que l'OctreoScan® pour la détection des primitifs occultes. La TEP a l'avantage d'une exploration corps entier et est très performante pour détecter des localisations métastatiques osseuses souvent méconnues par le scanner mais fréquentes dans les TNE évoluées, avec une sensibilité par patient de 100 % pour la TEP-DOTANOC (246 lésions) contre 80 % pour le scanner (194 lésions) dans une série rétrospective de 223 patients [32]. Une méta-analyse récente regroupant 22 études et 2015 patients rapporte une sensibilité globale de 93 % et une spécificité de 96 % pour la TEP-SMSa dans les TNE [33].

Les performances doivent être étudiées en fonction des localisations primitives. La TEP-DOTATATE a été évaluée chez 26 patients porteurs d'une TNE de l'intestin moyen adressés pour reprise chirurgicale après résection tumorale incomplète. La lésion primitive était détectée avec une sensibilité de 68 % et une spécificité de 100 %, cinq des sept lésions non détectées étant infracentimétriques. La sensibilité de détection de l'atteinte ganglionnaire était de 88 %. Chez cinq patients, la TEP détectait des métastases hépatiques, pulmonaires et/ou osseuses [34]. Malgré ces résultats très en faveur de la TEP, l'imagerie conventionnelle reste indispensable pour une évaluation lésionnelle complète avant chirurgie. La comparaison de la TEP-SMSa et de la TEP-DOPA est actuellement peu documentée dans la littérature.

Par ailleurs, la TEP-DOTATOC a été comparée au scanner avec injection de produit de contraste iodé chez 20 patients porteurs de TNE pancréatiques. Elle s'est avérée supérieure pour la détection de la tumeur primitive et des métastases avec des sensibilités de 100 % versus 75 %, et 100 % versus 54 %, respectivement [35]. Dans une autre petite série de 18 patients (23 tumeurs), la TEP-DOTATATE a été comparée à l'IRM avec séquences de diffusion avec des résultats en faveur de la TEP qui détectait toutes les lésions contre 65 % pour l'IRM [36]. La TEP-DOTANOC a aussi été évaluée rétrospectivement dans une plus grande série de 141 patients porteurs de TNE pancréatiques. Les patients étaient explorés à visée diagnostique et pour compléter le bilan d'extension initial ($n = 88$, incluant 30 insulinomes) ou pour le *restaging* ($n = 90$). Dans le bilan initial, la sensibilité de la TEP était inférieure pour les insulinomes (22 %) que pour les autres types lésionnels (100 %). Pour le *restaging*, une excellente sensibilité de 99 % était rapportée dans une série comportant peu d'insulinomes [37]. Ces données confirment les faibles performances diagnostiques de la scintigraphie aux SMSa déjà constatées avec l'OctreoScan® pour la détection des insulinomes, qui s'explique par la faible expression des sst par les formes bénignes [38]. À l'inverse, les insulinomes malins surexpriment plus fréquemment les sst2. La TEP-SMSa serait ainsi utile pour le bilan d'extension de ces formes malignes et pour sélectionner les patients pour la radiopeptidothérapie (*peptide receptor radionuclide therapy* [PRRT]) [39].

Les gastrinomes sont des tumeurs sécrétantes qui peuvent occasionner de sévères complications (hémorragies ou perforations digestives) même dans les formes localisées. La tumeur primitive

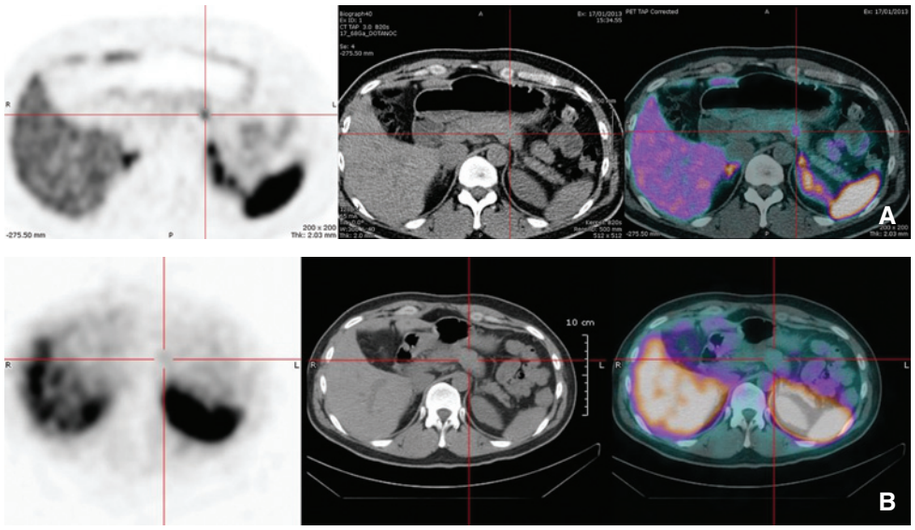

Figure 6. Tumeur neuroendocrine de la queue du pancréas de 3 mm détectée par la TEP-DOTANOC (A) et confirmée par échoendoscopie. La scintigraphie à l'OctreoScan® (B) et les autres explorations morphologiques (scanner et IRM) étaient non contributives.

est habituellement de petite taille, difficile à localiser et l'envahissement métastatique ganglionnaire ou à distance souvent présent au moment du diagnostic. Un bilan d'extension lésionnel optimal est indispensable pour une prise en charge curatrice. Naswa et al. ont évalué prospectivement la TEP-DOTANOC chez 25 patients présentant un tableau clinicobiologique évocateur de gastrinome sans anomalie ou avec anomalie non formelle au scanner avec injection de produit de contraste iodé [40]. Vingt patients étaient explorés dans le cadre du bilan d'extension et dix autres pour confirmer le diagnostic. La TEP retrouvait des anomalies chez un des sept patients qui avaient un scanner négatif et chez 12 des 13 patients qui avaient un scanner « douteux ». Chez les cinq autres patients explorés pour *restaging*, la TEP retrouvait des métastases ganglionnaires non détectées au scanner chez trois quarts des patients et confirmait la présence de métastases hépatiques chez un patient. La Figure 6 montre un exemple de petite TNE de la queue du pancréas détectée par la TEP-DOTANOC et confirmée par échoendoscopie, les autres explorations morphologiques (scanner et IRM) étant négatives.

La détection de la tumeur primitive est importante pour la prise en charge thérapeutique car elle peut amener à discuter la chirurgie de la tumeur primitive, mais permet également d'orienter le choix des thérapies systémiques, thérapies souvent coûteuses et non dénuées d'effets secondaires, dont l'efficacité et les indications varient selon l'atteinte primitive. En particulier, il est classique de reconnaître le caractère chimiosensible des TNE pancréatiques et la chimiorésistance des TNE de l'intestin grêle. Dans l'étude de Prasad et al., la TEP-DOTANOC permettait la détection de 35 lésions primitives chez 59 patients (dont 14 localisations duodénales ou gréliques, 16 pancréatiques, deux colorectales, deux pulmonaires et un paragangliome) contre seulement 23 pour l'OctreoScan® [41]. Ces résultats prometteurs de la TEP-SMSa pour la détection des TNE primitives occultes après imagerie morphologique sont confirmés par plusieurs autres séries d'effectif plus limité avec détection de la tumeur primitive chez plus de 50 % des patients explorés, avec toujours une prédominance des localisations iléales et pancréatiques, mais également des localisations coliques, duodénales, gastriques et pulmonaires, témoignant d'une plus grande variété dans la détection des primitifs que la TEP-DOPA [42–44] et probablement de meilleures performances globales.

L'impact de la TEP-SMSa sur la prise en charge thérapeutique concerne 25 à 50 % des patients, avec une variabilité dans la littérature qui s'explique par le recrutement des patients, les différences dans le bilan lésionnel réalisé, les stratégies thérapeutiques et la disponibilité des traitements [45]. Dans le bilan des TNE iléales, la TEP-SMSa s'avère utile pour guider la chirurgie et peut dans certains cas modifier l'étendue du geste opératoire [34], ou faire récuser une chirurgie en faveur d'un traitement antitumoral systémique suite à la découverte de lésions métastatiques méconnues (carcinose occulte ou atteinte osseuse) (données personnelles, non publiées). L'intérêt de la TEP-SMSa est encore plus évident dans les TNE sécrétantes comme les insulinomes ou gastrinomes pouvant conduire à la guérison en cas d'atteinte localisée ou paucimétastatique et dans les formes non accessibles à un geste chirurgical curateur à réduire le syndrome fonctionnel par le biais de traitement local et ciblé des métastases.

La TEP-SMSa peut également présenter un intérêt pronostique. Le niveau de surexpresssion tumorale des sst révélé par la scintigraphie à l'OctreoScan® est un indicateur de bonne différenciation endocrine associée à un pronostic favorable [12, 14]. L'index semi-quantitatif *maximal standardized uptake value* (SUV_{max}) mesuré sur les TEP-SMSa est un facteur pronostique indépendant dans les TNE différenciées. Dans la série de Sharma et al., la TEP-DOTANOC est rapportée supérieure à la TEP-FDG et aux facteurs pronostiques habituels (site du primitif, grade tumoral, stade TNM notamment) pour prédire la survie sans progression des patients avec TNE métastatiques [46]. Ces résultats devront être confirmés dans des séries plus homogènes et les TNE non métastatiques.

■ Radiothérapie interne vectorisée (RIV) des tumeurs neuroendocrines

Généralités

Les objectifs thérapeutiques dans les TNE métastatiques, souvent d'évolution lente mais parfois très invalidantes sur le plan symptomatique, sont de contrôler la maladie, d'améliorer les symptômes, d'améliorer ou de maintenir la qualité de vie, ceci au prix d'une toxicité minimale. La RIV consiste à irradier des cibles tumorales de petite taille disséminées dans l'organisme, au moyen de MRP, le plus souvent injectés par voie intraveineuse, ciblant spécifiquement et sélectivement les cellules tumorales, MRP marqués par des radionucléides émetteurs de rayonnement particulaires. La RIV se singularise par le fait qu'elle associe une approche systémique (comme la chimiothérapie) et un mode d'action radiobiologique (comme la radiothérapie) mais selon des modalités très particulières : l'administration d'un bas débit de dose continue et prolongée, et de plus conditionnée par la biodistribution et le devenir biologique de la molécule, n'a que très peu à voir avec la radiothérapie externe. Des cellules ne fixant pas le MRP peuvent être détruites par le phénomène du feu croisé lié au parcours de quelques diamètres cellulaires des particules bêta- ou d'un effet de voisinage (effet *bystander*) [47–50]. Des mécanismes de cytotoxicité immunologiques induits par l'irradiation appelés « effet abscopal » sont également impliqués [47–50]. La PRRT avec les SMSa radiomarqués a supplanté de nos jours la RIV par ^{131}I-mIBG

qui peut être exceptionnellement proposée dans certaines TNE de l'intestin grêle, mal contrôlées sur le plan sécrétoire, en l'absence d'efficacité des autres traitements [51].

Analogues de la somatostatine utilisés pour la radiothérapie interne vectorisée

Différentes molécules sont utilisées sous forme de préparation magistrale ou dans le cadre d'essais cliniques dans plusieurs pays européens mais il n'existe pas à l'heure actuelle de MRP approuvé. L'agent thérapeutique utilisé est comme pour l'imagerie une molécule caractérisée par trois composants : le peptide, l'agent chélatant (DTPA ou DOTA) et le radionucléide. Plusieurs SMSa d'affinités différentes pour les cinq sst : octréotide (Tyr3) : -TOC, octréotide (NaI3) : -NOC, octréotate (Tyr3, Thr8) : -TATE, lanréotide : -LAN ont été évalués, marqués à l'indium 111, l'yttrium 90 ou le lutétium 177. Le choix du radionucléide doit en théorie tenir compte de la cible tumorale. L'yttrium 90 émet des électrons bêta- d'énergie maximale de 2,27 MeV permettant une pénétration tissulaire jusqu'à 12 mm, le rendant intéressant dans les lésions centimétriques. Le lutétium 177 avec son énergie bêta- plus faible et sa moindre pénétration tissulaire (1,8 mm), est plus adapté aux lésions millimétriques. L'indium 111 émet, outre le rayonnement gamma utilisé pour l'imagerie, des électrons Auger de faible énergie, à faible parcours dans la matière (10 μm), mais qui du fait de l'internalisation du complexe ligand-récepteur laisse envisager une efficacité potentielle en traitement adjuvant ou en consolidation pour cibler la maladie résiduelle.

Résultats et perspectives de la radiothérapie interne vectorisée par les analogues de la somatostatine

Les premiers traitements des TNE par les SMSa radiomarqués (PRRT) ont été réalisés au début des années 1990. La PRRT a d'abord utilisé l'OctreoScan® à de fortes activités, validant le concept en conduisant à des contrôles symptomatiques, mais seulement de rares rémissions partielles [52]. Le faible taux de réponse objective tient probablement au faible parcours dans la matière des électrons Auger de faible énergie émis par l'indium 111, mal adapté à la taille souvent supracentimétrique des cibles tumorales. Les premiers progrès sont venus avec l'utilisation de SMSa d'affinité plus élevée pour le sst2 et du chélateur DOTA au lieu du DTPA assurant un marquage plus stable, et permettant l'utilisation de l'yttrium 90 ou du lutétium 177. Différentes études de phases I et II ont été menées à l'étranger depuis le début des années 2000. Les premiers résultats obtenus avec l'yttrium 90 ont été incontestablement en faveur de l'efficacité [53]. La néphrotoxicité observée et l'arrivée du DOTATATE marqué au lutétium 177 ont rapidement conduit à préférer ce dernier bien que l'yttrium 90 reste un radionucléide intéressant pour traiter les tumeurs de plus grande taille. L'équipe de Rotterdam, qui a une très large expérience de l'utilisation du ^{177}Lu-DOTATATE, a publié en 2008 une série de 310 patients traités avec des activités cumulées de ^{177}Lu-DOTATATE entre 22,2 et 29,6 GBq en quatre cycles à 6–10 semaines d'intervalle. Un taux de réponses complètes et partielles de 30 % était observé, avec un temps médian jusqu'à la progression de 40 mois, pour des tumeurs qui n'étaient pas toutes progressives avant PRRT. Par rapport aux données historiques, le gain de survie depuis le diagnostic était estimé de 40 à 72 mois [2]. Une étude prospective plus récente menée dans des TNE gastro-intestinales de grade 1/2 rapporte un contrôle tumoral de 84 %, correspondant principalement à des stabilisations tumorales mais pour des tumeurs progressives dans les 12 mois précédant le traitement avec une durée médiane de réponse de 25 mois et une survie sans progression de 36 mois [54]. L'association à la chimiothérapie radiosensibilisante (dérivés du 5-fluorouracile [5-FU]) donne des réponses tumorales intéressantes dans des TNE de mauvais pronostic (progressives après plusieurs lignes de traitement, grade supérieur ou égal à 2, souvent FDG-positives) avec une survie médiane sans progression de 48 mois, nettement supérieure à celle obtenue avec les autres procédures thérapeutiques actuellement disponibles et sans majoration de la toxicité [55]. L'association ^{90}Y-DOTATATE/^{177}Lu-DOTATATE, intéressante pour traiter des cibles tumorales de tailles différentes, a été étudiée dans une série récente de 26 patients porteurs de TNE métastatiques réfractaires, conduisant à un taux de réponse objective de 42 % et une survie médiane sans progression supérieure à 24 mois, sans majoration de la toxicité. Quatre-vingt-dix pour cent des patients présentant un syndrome carcinoïde ont été améliorés sur le plan fonctionnel dans cette série [56]. L'amélioration des syndromes fonctionnels et de la qualité de vie après PRRT, souvent corrélée à la réponse objective tumorale, a été rapportée par d'autres équipes [57].

La PRRT est indéniablement un traitement efficace, avec des réponses sur des tumeurs résistant aux autres traitements. Des études prospectives sur des populations tumorales plus homogènes sont nécessaires pour préciser la place de la PRRT vis-à-vis des autres thérapies disponibles. Il est également nécessaire de définir des protocoles plus personnalisés, les traitements étant encore empiriques tant pour les activités par injection, le nombre d'injections et l'activité totale injectée. Des études randomisées étudiant des schémas thérapeutiques et/ou des associations de traitements sont à mener pour potentialiser l'efficacité de la PRRT. Un accès plus facile à la PRRT est attendu ces prochaines années, notamment après validation par les essais de phase II/III comparant le ^{177}Lu-DOTATATE à l'octréotide LP à haute dose (dans les TNE de l'intestin moyen) ou aux nouvelles thérapies ciblées (dans les TNE pancréatiques) actuellement en cours.

Effets secondaires

La PRRT est bien tolérée quand les patients sont bien sélectionnés [58] (Fig. 1). Les effets secondaires rapportés sont les suivants : des nausées, plus rarement des vomissements, principalement en lien avec la perfusion d'acides aminés prescrits pour réduire la toxicité rénale, rarement de douleurs abdominales, quelques cas de toxicités hépatiques dans des maladies évoluées, une perte de cheveux modérée observée uniquement avec le lutétium 177. Les toxicités limitantes sont hématologiques et rénales, rarement de grade élevé et souvent transitoires. Une leucothrombopénie transitoire est fréquente à 4–6 semaines du traitement mais atteint rarement un grade 3–4 (< 15 %, plus fréquent si âge > 70 ans et chimiothérapies antérieures). Les complications hématologiques tardives sont la myélodysplasie (2–3 %) et les leucémies (1 %) et semblent plus fréquentes en cas de radiothérapie ou chimiothérapie antérieure. La toxicité limitante est surtout rénale avec une insuffisance rénale de grade 4 de survenue tardive observée principalement avec l'yttrium 90 (3–9 %) et beaucoup plus rare avec le ^{177}Lu-octréotate (0,4 %) et avec la coadministration d'acides aminés qui réduisent la réabsorption tubulaire du peptide radiomarqué à l'origine de la néphrotoxicité. Des toxicités rénales persistantes essentiellement de grade 1 ou 2 ont été décrites dans 13,4 % des cas après ^{177}Lu-octréotate, les facteurs de risque de néphrotoxicité étant l'âge supérieur à 70 ans, un diabète sucré, l'hypertension artérielle ou des traitements néphrotoxiques antérieurs [2, 59]. Une publication récente rapportant plus de 800 cas de patients traités par PRRT conclut que les facteurs de risque identifiés de toxicité rénale et hématologique (hypertension artérielle, chimiothérapies antérieures, activité cumulée administrée, etc.) ne permettent d'expliquer que partiellement les toxicités rapportées [60]. Il convient néanmoins d'être extrêmement vigilant lors de la sélection des patients et de tenir compte des facteurs de risque de toxicité pour adapter l'activité administrée et la dose délivrée aux reins chez ces patients pouvant avoir une survie prolongée.

Indications

La PRRT peut être proposée aux TNE digestives bien différenciées, progressives, non accessibles à un traitement chirurgical curateur du fait d'une évolution locale importante ou une dissémination métastatique diffuse. Le traitement est conditionné par une captation tumorale suffisante, démontrée par une scintigraphie à l'OctreoScan® ou une TEP-SMSa. De meilleurs résultats en termes de contrôle tumoral sont rapportés chez les patients

Tableau 1.
Facteurs à prendre en considération pour décider d'une radiopeptidothérapie. D'après [58].

En lien avec la tumeur	En lien avec le patient
Niveau d'expression des sst	Âge
Taille des lésions	État général
Nombre de lésions et d'organes envahis	Cœur carcinoïde
Caractère non résécable de la tumeur	Causes de néphrosensibilité : HTA, diabète sucré, traitements néphrotoxiques antérieurs, rein unique, syndrome obstructif
Présence de nécrose	
Grade tumoral/index de prolifération (Ki67/MiB1)	Causes d'hématotoxicité : traitements myélosuppresseurs antérieurs, radiothérapie externe, RIV
Évolutivité tumorale	
Caractère FDG positif	Contre-indications aux autres traitements
	Balance bénéfice/risque de toxicité cumulée

sst : sous-types des récepteurs de la somatostatine ; HTA : hypertension artérielle ; RIV : radiothérapies internes vectorisées ; FDG : fluorodésoxyglucose.

avec envahissement hépatique limité et un état général peu altéré (index de Karnofsky > 70) [2]. Du fait des caractéristiques de l'yttrium 90 et du lutétium 177, la PRRT apparaît plus adaptée pour traiter des tumeurs de taille limitée (entre 1 à 4 cm), homogènes, sans nécrose importante. Les TNE de l'intestin grêle, habituellement moins agressives, répondent d'un point de vue morphologique de manière moins importante à la PRRT que les TNE pancréatiques, mais progressent moins rapidement après traitement [2]. Une fixation tumorale du ^{18}FDG et un grade histopronostique de niveau 3 semblent être des facteurs prédictifs de moins bonne réponse [9, 55, 61]. La PRRT est donc considérée comme un traitement de la maladie métastatique relativement indolente et modérément évoluée. Des résultats encourageants ont néanmoins été obtenus en traitement néoadjuvant de masse évoluée, permettant dans certains cas une résection chirurgicale secondaire [62]. Le Tableau 1 résume les facteurs à prendre en considération pour décider d'une PRRT.

Apport de la médecine nucléaire pour l'évaluation thérapeutique

L'utilisation des nouvelles thérapies ciblées a mis l'accent sur les limites des critères de réponse actuellement validés, et qui prennent en compte les modifications volumétriques des lésions enregistrées sur les examens morphologiques (critères Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST] 1.1) [63]. L'imagerie fonctionnelle est probablement plus adaptée pour évaluer précocement la réponse thérapeutique dans les situations où la réponse morphologique est retardée ou mal corrélée à l'effet thérapeutique. C'est le cas des nouvelles thérapies ciblées plus cytostatiques que cytotoxiques ou de l'irradiation à bas débit de dose de la RIV dont les mécanismes d'action radiobiologiques et immunitaires induisent des réponses tardives. De nouveaux critères d'interprétation de la TEP ont été proposés (critères PET Response Criteria in Solid Tumors [PERCIST]) [64] et il est vraisemblable qu'il s'agit d'un domaine de développement pour les années à venir.

La valeur pronostique de la réponse métabolique évaluée par la TEP-FDG a été démontrée pour certaines TNE. Une étude rapportait récemment, chez des patients traités par radioimmunothérapie (anticorps radiomarqués) pour un carcinome médullaire de la thyroïde métastatique, une meilleure survie globale des répondeurs en TEP-FDG par rapport aux non-répondeurs [65]. Dans les TNE digestives, une meilleure survie sans progression après PRRT a été observée chez les patients répondeurs sur la TEP-DOTATATE par rapport aux non-répondeurs [66]. Ces données, même si elles doivent être confirmées par de plus larges études, suggèrent l'intérêt d'utiliser la TEP comme *surrogate marker* de survie dans les TNE, notamment traitées par thérapies ciblées ou RIV.

Conclusion

Les techniques de médecine nucléaire sont plus que jamais des outils indispensables pour le diagnostic et la prise en charge des TNE digestives. Les performances diagnostiques des traceurs TEP rivalisent ou dépassent actuellement celles des procédures d'imagerie morphologique, apportant des informations fonctionnelles complémentaires sur le phénotype et l'hétérogénéité tumorale. Combinées à l'imagerie morphologique (TDM, IRM, échoendoscopie), elles permettent de mieux caractériser les lésions, d'évaluer leur extension à l'échelle du corps entier, d'apporter des éléments sur leur agressivité et le pronostic permettant d'optimiser la prise en charge des patients. Un meilleur accès à l'imagerie TEP-SMSa et à la PRRT est attendu dans les années à venir. La place de ces nouvelles techniques sera à préciser dans la stratégie de surveillance des patients, l'évaluation de la réponse thérapeutique ainsi que dans les algorithmes décisionnels thérapeutiques.

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;**121**:589–97.

[2] Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA 0, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;**26**:2124–30.

[3] Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöpper G, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise D, editors. *WHO classification of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press; 2010. p. 13–4.

[4] Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;**37**:1468–72.

[5] Verbeek HH, Plukker JT, Koopmans KP, de Groot JW, Hofstra RM, Muller Kobold AC, et al. Clinical relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2012;**53**:1863–71.

[6] Vélayoudom-Céphise FL, Duvillard P, Foucan L, Hadoux J, Chougnet CN, Leboulleux S, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer* 2013;**20**:649–57.

[7] Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, Aupérin A, Lumbroso J, Dromain C, et al. Performance of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 (≥10%) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;**96**:665–71.

[8] Kayani I, Bomanji JB, Groves A, Conway G, Gacinovic S, Win T, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1, Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer* 2008;**112**:2447–55.

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

[10] Luo G, Liu Z, Guo M, Jin K, Xiao Z, Liu L, et al. (18)F-FDG PET/CT can be used to detect non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Oncol* 2014;**45**:1531–6.

[11] Partelli S, Rinzivillo M, Maurizi A, Panzuto F, Salgarello M, Polenta V, et al. The role of combined Ga-DOTANOC and (18)FDG PET/CT in the management of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2014;**100**:293–9.

[12] Asnacios A, Courbon F, Rochaix P, Bauvin E, Cances-Lauwers V, Susini C, et al. Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;**26**:963–70.

[13] Ezziddin S, Adler L, Sabet A, Pöppel TD, Grabellus F, Yüce A, et al. Prognostic stratification of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms by 18F-FDG PET: feasibility of a metabolic grading system. *J Nucl Med* 2014;**55**:1260–6.

[14] Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard AS, Bouriel C, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 2009;**50**:858–64.

[15] Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul JL, et al. High prognostic value of 18F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *J Nucl Med* 2014;**55**:1786–90.

[16] Minn H, Kauhanen S, Seppänen M, Nuutila P. 18F-FDOPA: a multiple-target molecule. *J Nucl Med* 2009;**50**:1915–8.

[17] Taïeb D, Timmers HJ, Hindié E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, et al. EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;**39**:1977–95.

[18] Koopmans KP, de Vries EG, Kema IP, Elsinga PH, Neels OC, Sluiter WJ, et al. Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 2006;**7**:728–34.

[19] Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruszniewski P, de Beco V, Aide N, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med* 2006;**47**:1455–62.

[20] Balogova S, Talbot JN, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;**40**:943–66.

[21] Montravers F, Kerrou K, Nataf V, Huchet V, Lotz JP, Ruszniewski P, et al. Impact of fluorodihydroxyphenylalanine-18F positron emission tomography on management of adult patients with documented or occult digestive endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;**94**:1295–301.

[22] Imperiale A, Rust E, Gabriel S, Detour J, Goichot B, Duclos B, et al. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in patients with neuroendocrine tumors of unknown origin: relation to tumor origin and differentiation. *J Nucl Med* 2014;**55**:367–72.

[23] Fiebrich HB, de Jong JR, Kema IP, Koopmans KP, Sluiter W, Dierckx RA, et al. Total 18F-dopa PET tumour uptake reflects metabolic endocrine tumour activity in patients with a carcinoid tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;**38**:1854–61.

[24] Blomberg BA, Moghbel MC, Saboury B, Stanley CA, Alavi A. The value of radiologic interventions and (18)F-DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta-analysis. *Mol Imaging Biol* 2013;**15**:97–105.

[25] Imperiale A, Sebag F, Vix M, Castinetti F, Kessler L, Moreau F, et al. 18F-FDOPA PET/CT imaging of insulinoma revisited. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;**42**:409–18.

[26] Kauhanen S, Seppanen M, Nuutila P. Premedication with carbidopa masks positive finding of insulinoma and beta-cell hyperplasia in [18F]-dihydroxy-phenyl-alanine positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2008;**26**:5307–8.

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

[28] Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B, Tiling R, Schmidt G, Göke B, et al. Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;**36**:765–70.

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

[30] Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, et al. 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;**37**:1441–8.

[31] Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;**48**:508–18.

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

[33] Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;**40**:1770–80.

[34] Ilhan H, Fendler WP, Cyran CC, Spitzweg C, Auernhammer CJ, Gildehaus FJ, et al. Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum. *Ann Surg Oncol* 2015;**22**:164–71.

[35] Kumar R, Sharma P, Garg P, Karunanithi S, Naswa N, Sharma R, et al. Role of (68)Ga-DOTATOC PET-CT in the diagnosis and staging of pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol* 2011;**21**:2408–16.

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

[37] Sharma P, Arora S, Dhull VS, Naswa N, Kumar R, Ammini AC, et al. Evaluation of (68)Ga-DOTANOC PET/CT imaging in a large exclusive population of pancreatic neuroendocrine tumors. *Abdom Imaging* 2015;**40**:299–309.

[38] Bertherat J, Tenenbaum F, Perlemoine K, Videau C, Alberini JL, Richard B, et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:5353–60.

[39] Wild D, Christ E, Caplin ME, Kurzawinski TR, Forrer F, Brändle M, et al. Glucagon-like peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas. *J Nucl Med* 2011;**52**:1073–8.

[40] Naswa N, Sharma P, Soundararajan R, Karunanithi S, Nazar AH, Kumar R, et al. Diagnostic performance of somatostatin receptor PET/CT using 68Ga-DOTANOC in gastrinoma patients with negative or equivocal CT findings. *Abdom Imaging* 2013;**38**:552–60.

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

[42] Naswa N, Sharma P, Kumar A, Soundararajan R, Kumar R, Malhotra A, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary of neuroendocrine origin. *Clin Nucl Med* 2012;**37**:245–51.

[43] Alonso O, Rodríguez-Taroco M, Savio E, Bentancourt C, Gambini JP, Engler H. (68)Ga-DOTATATE PET/CT in the evaluation of patients with neuroendocrine metastatic carcinoma of unknown origin. *Ann Nucl Med* 2014;**28**:638–45.

[44] Tan TH, Lee BN, Hassan SZ. Diagnostic value of (68)Ga-DOTATATE PET/CT in liver metastases of neuroendocrine tumours of unknown origin. *Nucl Med Mol Imaging* 2014;**48**:212–5.

[45] Ambrosini V, Campana D, Bodei L, Nanni C, Castellucci P, Allegri V, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010;**51**:669–73.

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

[47] Pouget JP, Navarro-Teulon I, Bardiès M, Chouin N, Cartron G, Pèlegrin A, et al. Clinical radioimmunotherapy-the role of radiobiology. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;**8**:8720–34.

[48] Paillas S, Boudousq V, Piron B, Kersual N, Bardiès M, Chouin N, et al. Apoptosis and p53 are not involved in the anti-tumor efficacy of ^{125}I-labeled monoclonal antibodies targeting the cell membrane. *Nucl Med Biol* 2013;**40**:471–80.

[49] Brady D, O'Sullivan JM, Prise KM. What is the role of the bystander response in radionuclide therapies? *Front Oncol* 2013;**3**:215.

[50] Sgouros G, Knox SJ, Joiner MC, Morgan WF, Kassis AI. MIRD continuing education: bystander and low dose-rate effects: are these relevant to radionuclide therapy? *J Nucl Med* 2007;**48**:1683–91.

[51] Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman J, Onaitis MW, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine treatment for metastatic carcinoid. Results in 98 patients. *Cancer* 2004;**101**:1987–93.

[52] Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Lugtenburg PJ, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA] octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002;**32**:110–22.

[53] Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, Barone R, Jamar F, Bakker WH, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0, Tyr3] octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006;**36**:147–56.

[54] Paganelli G, Sansovini M, Ambrosetti A, Severi S, Monti M, Scarpi E, et al. 177 Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;**41**:1845–51.
[55] Kashyap R, Hofman MS, Michael M, Kong G, Akhurst T, Eu P, et al. Favourable outcomes of (177)Lu-octreotate peptide receptor chemoradionuclide therapy in patients with FDG-avid neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;**42**:176–85.
[56] Seregni E, Maccauro M, Chiesa C, Mariani L, Pascali C, Mazzaferro V, et al. Treatment with tandem [90Y]DOTA-TATE and [177Lu]DOTA-TATE of neuroendocrine tumours refractory to conventional therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;**41**:223–30.
[57] Khan S, Krenning EP, van Essen M, Kam BL, Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate. *J Nucl Med* 2011;**52**:1361–8.
[58] Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med* 2012;**42**:190–207.
[59] Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;**35**:1847–56.
[60] Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;**42**:5–19.
[61] Ezziddin S, Opitz M, Attassi M, Biermann K, Sabet A, Guhlke S, et al. Impact of the Ki-67 proliferation index on response to peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;**38**:459–66.
[62] Sowa-Staszczak A, Hubalewska-Dydejczyk A, Tomaszuk M. PRRT as neoadjuvant treatment in NET. *Recent Results Cancer Res* 2013;**194**:479–85.
[63] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1. 1). *Eur J Cancer* 2009;**45**:228–47.
[64] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;**50**(Suppl. 1):122S–50S.
[65] Salaun PY, Campion L, Ansquer C, Frampas E, Mathieu C, Robin P, et al. 18F-FDG PET predicts survival after pretargeted radioimmunotherapy in patients with progressive metastatic medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;**41**:1501–10.
[66] Haug AR, Auernhammer CJ, Wängler B, Schmidt GP, Uebleis C, Göke B, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT for the early prediction of response to somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010;**51**:1349–56.

Pour en savoir plus

Bodéré F, Garin E, Vuillez JP. Radiopharmaceutiques à visée thérapeutique : indications, précautions d'emploi et principaux résultats. *EMC Radiologie et imagerie médicale : principes et techniques – Radioprotection* 2013 [35-320-A-10].

Thésaurus national de cancérologie digestive : www.tncd.Org.

C. Ansquer, MD (catherine.ansquer@chu-nantes.fr).
Service de médecine nucléaire, Centre hospitalier universitaire Hôtel-Dieu, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France.
Centre régional de recherche en cancérologie Nantes/Angers (CRCNA), Inserm UMR892, 8, quai Moncousu, BP 70721, 44007 Nantes cedex, France.
F. Kraeber-Bodéré, MD, PhD.
Service de médecine nucléaire, Centre hospitalier universitaire Hôtel-Dieu, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France.
Centre régional de recherche en cancérologie Nantes/Angers (CRCNA), Inserm UMR892, 8, quai Moncousu, BP 70721, 44007 Nantes cedex, France.
Service de médecine nucléaire, Institut de cancérologie de l'Ouest (ICO)-Gauducheau, boulevard Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Ansquer C, Kraeber-Bodéré F. Techniques de médecine nucléaire pour l'imagerie et le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques. EMC - Radiologie et imagerie médicale - abdominale - digestive 2016;11(3):1-11 [Article 33-010-A-20].

Disponibles sur www.em-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos/ Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations | Cas clinique