



Optimisation des paramètres de quantification en imagerie TEP pour le diagnostic, l'évaluation thérapeutique et le pronostic des cancers endocriniens

Philippe Thuillier

► To cite this version:

Philippe Thuillier. Optimisation des paramètres de quantification en imagerie TEP pour le diagnostic, l'évaluation thérapeutique et le pronostic des cancers endocriniens. Médecine humaine et pathologie. Université de Bretagne occidentale - Brest, 2019. Français. NNT : 2019BRES0088 . tel-02735282

HAL Id: tel-02735282

<https://theses.hal.science/tel-02735282>

Submitted on 2 Jun 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.

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE
DE BRETAGNE OCCIDENTALE
COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : *Médecine Nucléaire et Radiopharmaceutique*

Par

Philippe THUILLIER

« Optimisation des paramètres de quantification en imagerie TEP pour le diagnostic, l'évaluation thérapeutique et le pronostic des cancers endocriniens »

Thèse présentée et soutenue à BREST, le 09 décembre 2019

Unité de recherche : EA 3878 GETBO

Rapporteurs avant soutenance :

Guillaume CADIOT Professeur, CHRU de Reims

Désirée DEANDREIS Professeur, Department of Medical Sciences University of Turin

Composition du Jury :

Président	Guillaume CADIOT	Professeur, CHRU de Reims
Examineurs :	Désirée DEANDREIS	Professeur, Department of Medical Sciences University of Turin
	Vincent ROHMER	Professeur, CHRU d'Angers
	Eric BAUDIN	Docteur, Institut Gustave Roussy IGR

Dir. de thèse :	Véronique KERLAN	Professeur, CHRU de Brest
Co-dir. de thèse :	Ronan ABGRAL	Professeur, CHRU de Brest

Invité

Pierre-Yves SALAUN Professeur, CHRU de Brest

Sommaire

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	9
CHAPITRE 2 : ETAT DE L'ART	13
I. QUANTIFICATION EN IMAGERIE TEP	14
A. Principe de l'imagerie TEP/TDM	15
B. Quantification en imagerie TEP	16
1. Pourquoi quantifier ?	16
2. Comment quantifier ?	17
C. Imagerie TEP et prise en charge des tumeurs endocriniennes : principaux traceurs utilisés en endocrinologie	30
1. ¹⁸ FDG	30
2. ¹⁸ F-FDOPA	30
3. ¹⁸ F-Choline	31
4. DOTA peptides : analogues de somatostatine marqués au ⁶⁸ Ga	31
II. PROBLEMATIQUES D'ACTUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS ENDOCRINES	36
A. INCIDENTALOMES THYROIDIENS FOCALIS FIXANTS EN ¹⁸ FDG-TEP/TDM	37
1. Définition et épidémiologie	37
2. Etiologies des ITf	38
3. Recommandations de prise en charge	38
4. Apport de la quantification en ¹⁸ FDG-TEP/TDM dans les ITf	39
B. TUMEURS SURRÉNALIENNES ET ¹⁸ FDG-TEP/TDM	45
1. Définition et épidémiologie	45
2. Etiologies	45
3. Prise en charge	46
4. Quantification et tumeurs surrénaliennes en ¹⁸ FDG-TEP/TDM	50
C. ⁶⁸ GA-DOTATOC-TEP/TDM DANS LE BILAN DIAGNOSTIQUE, PRONOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES BIEN DIFFERENCIEES	54
1. Epidémiologie	54
2. Terminologie et classifications : différenciation, grade et stade	54
3. Génétique	57
4. Présentation clinique et mode de découverte	58
5. Explorations biologiques	61

6. Explorations morphologiques.....	62
7. Facteurs pronostiques.....	64
8. Hétérogénéité des TNE.....	65
9. Prise en charge thérapeutique.....	66
10. Place de l'imagerie TEP pour la caractérisation des TNE	71
11. Quantification tumorale en TEP/TDM aux ⁶⁸ Ga-DOTApeptides : intérêts et limites actuelles	75
CHAPITRE 3 : ETUDES	81
I. ANALYSE MULTI-PARAMETRIQUE EN ¹⁸FDG-TEP/TDM DES INCIDENTALOMES THYROÏDIENS.....	82
A. ETUDE PRELIMINAIRE : Prévalence et taux de malignité des ITf fixant au ¹⁸FDG-TEP/TDM : résultats d'une étude prospective	83
1. Rationnel	83
2. Matériels et méthodes.....	84
3. Résultats	87
4. Discussion.....	95
5. Article.....	98
B. ETUDE 1 : Valeur diagnostique des paramètres semi-quantitatifs et d'une échelle à 5 points dans le diagnostic de malignité des ITf fixant au ¹⁸FDG-TEP/TDM	99
1. Rationnel	99
2. Matériel et méthodes	100
3. Résultats	102
4. Discussion.....	103
5. Article.....	106
C. CASE REPORT 1 : piège diagnostique = Evolution trompeuse d'un ITf vers un ITd mimant une thyroïdite bénigne	107
1. Présentation du cas clinique	107
2. Discussion.....	108
3. Article.....	109
II. ANALYSE MULTI-PARAMETRIQUE EN ¹⁸FDG-TEP/TDM DES TUMEURS SURRENALIENNES.....	110
A. ETUDE 2 : Valeur diagnostique des indices de texture dans le diagnostic de malignité des tumeurs surrénaliennes fixant en ¹⁸FDG-TEP/TDM.....	111
1. Rationnel	111
2. Matériel et méthodes	112
3. Résultats	116

4. Discussion.....	122
5. Article.....	125
III. ANALYSE MULTI-PARAMETRIQUE EN ⁶⁸Ga-DOTATOC-TEP/TDM DES TUMEURS NEUROENDOCRINES	126
A. Protocole GAPET-NET : « Intérêt pronostique d’une acquisition dynamique TEP corps entier en imagerie TEP/TDM au ⁶⁸ Ga-DOTATOC pré-thérapeutique des tumeurs neuroendocrines »	127
1. Introduction.....	127
2. Matériel et méthodes	127
B. ETUDE 3 : Faisabilité d’une acquisition dynamique corps entier en ⁶⁸Ga-DOTATOC-TEP/TDM.....	129
1. Rationnel	129
2. Matériels et méthodes.....	131
3. Résultats	138
4. Discussion	153
5. Articles.....	158
C. ETUDE 4 : Intérêt d’une acquisition dynamique corps entier pour différencier les TNE pancréatiques des fixations physiologiques de l’uncus pancréatique en ⁶⁸Ga-DOTATOC TEP/TDM.....	159
1. Rationnel	159
2. Matériels et méthodes.....	160
3. Résultats	163
4. Discussion.....	167
5. Articles.....	169
D. ETUDE 5 : Comparabilité des paramètres quantitatifs issus des acquisitions ⁶⁸Ga-DOTATOC-TEP/TDM et ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-TEMP/TDM.....	170
1. Introduction.....	170
2. Matériels et méthodes.....	172
3. Résultats	174
4. Discussion.....	179
5. Articles.....	182
CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET PERSPECTIVES	183
I. Incidentalomes thyroïdiens focaux en ¹⁸ FDG-TEP/TDM.....	184
II. Tumeurs surrénaliennes fixante en ¹⁸ FDG-TEP/TDM.....	185
III. ⁶⁸ Ga-DOTATOC-TEP/TDM dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines. 185	
A. Poursuite du protocole GAPET-NET	185

B. Analyse de texture dans les TNE	186
CONCLUSION	188
ANNEXES	190
ANNEXE 1 : Indices de textures extraits des différentes matrices.....	191
ANNEXE 2 : Articles	197
1. ETUDE PRELIMINAIRE : Prévalence et taux de malignité des ITf fixant au ¹⁸ FDG-TEP/TDM : résultats d’une étude prospective	197
2. ETUDE 1 : Valeur diagnostique des paramètres semi-quantitatifs et d’une échelle à 5 points dans le diagnostic de malignité des ITf fixant au ¹⁸ FDG-TEP/TDM.....	197
3. CASE REPORT 1 : piège diagnostique = Evolution trompeuse d’un ITf vers un ITd mimant une thyroïdite bénigne	197
4. ETUDE 2 : Valeur diagnostique des indices de texture dans le diagnostic de malignité des tumeurs surrénaliennes fixant en ¹⁸ FDG-TEP/TDM.....	197
BIBLIOGRAPHIE.....	198

REMERCIEMENTS

Au Professeur Guillaume Cadiot

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse et d'être rapporteur de ce travail

Soyez assuré de mes respectueuses considérations.

Au Professeur Désirée Deandreis

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être rapporteur de ce travail.

Veuillez accepter mes remerciements et soyez assurée de mon respect et ma gratitude.

Au Professeur Vincent Rohmer

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury.

Veuillez accepter mes remerciements pour m'avoir accueilli dans le service d'Endocrinologie Diabétologie et Nutrition de Angers lors de mon inter-CHU.

Au Docteur Eric Baudin

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury.

Veuillez trouver ci-joint l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

Au Professeur Véronique Kerlan

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être ma directrice de thèse.

Je vous remercie pour m'avoir soutenu depuis le début de mon internat jusqu'à maintenant pour votre enseignement et votre bienveillance.

Au Professeur Ronan Abgral

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être mon co-directeur de thèse.

Je te remercie de m'avoir soutenu et encadré durant mon master 2 et durant ce travail de thèse, pour ton investissement et la confiance que tu m'as accordée et enfin pour ta grande gentillesse depuis le premier jour où je t'ai côtoyé.

Au Professeur Pierre-Yves Salaün,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury.

Je te remercie pour ta bonne humeur et pour m'avoir appris à donner de la rigueur scientifique à mes travaux.

A David Bourhis,

Pour ton aide et ta disponibilité incroyable depuis que je travaille dans le service de médecine nucléaire.

A l'ensemble du personnel médical et paramédical du service d'Endocrinologie et Diabétologie et du service de Médecine Nucléaire et Biophysique du CHRU de Brest.

A tous mes amis.

A ma belle-famille.

A ma famille.

A ma compagne Sarah et ma fille Apolline.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

Les tumeurs endocrines (TE) sont définies comme les tumeurs issues du système endocrinien incluant diverses glandes (thyroïde, surrénales, parathyroïdes, hypophyse, pancréas) mais également des tissus du système neuroendocrinien. La découverte d'une tumeur endocrine peut survenir de multiples manières. Les manifestations cliniques des TE peuvent être le résultat d'un syndrome sécrétant, spécifique de la glande atteinte, mais aussi d'un syndrome compressif en rapport avec la croissance tumorale et la compression du tissu sain avoisinant. En cas de malignité, la découverte peut être liée aux conséquences de l'invasion loco-régionale ou à l'expression de la maladie métastatique. Enfin, cette découverte peut être fortuite : les incidentalomes sont de plus en plus fréquents en raison de l'utilisation généralisée des techniques d'imagerie, en particulier pour la thyroïde, les glandes surrénales, le pancréas et l'hypophyse.

Depuis plusieurs décennies, la médecine nucléaire a pris une place importante dans le diagnostic et la prise en charge des TE. Pendant de nombreuses années, l'imagerie planaire et la tomographie à émission monophotonique (TEMP) étaient les seules modalités d'examen permettant d'évaluer les TE avec des performances diagnostiques inégales en fonction du type de tumeurs explorées [Bergeret et al. 2019].

Au cours des 20 dernières années, l'apparition de la tomographie par émission de positon (TEP) et plus récemment de la TEP couplée à une tomodensitométrie (TEP/TDM) a été une révolution dans le domaine de la cancérologie. La TEP est devenue une modalité d'imagerie non invasive permettant l'évaluation quantitative *in vivo* de biomarqueurs moléculaires et physiologiques chez des sujets sains et en pathologie [Zaidi et al. 2014]. Son développement a stimulé la recherche dans le domaine plus spécifique des TE et a donné lieu au développement de nouveaux traceurs radioactifs, dont certains sont maintenant largement utilisés en routine clinique [Bergeret et al. 2019]. En effet les TE peuvent être responsables de la sécrétion d'hormones et/ou de leurs précurseurs. Elles peuvent également exprimer des récepteurs et des transporteurs et enfin communiquent par des signaux de signalisation endocrinien, autocrine, paracrine et neuroendocrinien. L'imagerie en médecine nucléaire, en exploitant certaines de ces caractéristiques, permet non seulement de localiser une tumeur endocrine, mais révèle également des informations importantes sur le fonctionnement tumoral et permet l'exploration des voies métaboliques spécifiques [Dudczak et al. 2010 ; Taieb et al. 2017]. Les informations fournies par la TEP/TDM et leurs implications dépendent cependant du type de tumeur explorée.

L'imagerie fonctionnelle TEP/TDM est donc considérée comme une modalité d'imagerie moléculaire capable de localiser et de mesurer quantitativement l'absorption des radiotraceurs dans les tissus cibles. Cette capacité de quantification est actuellement utilisée en routine clinique pour le diagnostic, l'évaluation de la réponse thérapeutique, le pronostic dans un large éventail de cancers solides. La méthode de quantification la plus utilisée est basée sur la mesure instantanée de la valeur maximale du SUV (Standardized Uptake Value) lésionnel (SUVmax). Cependant, cette approche présente une incertitude relative de mesure liée entre autres au protocole d'acquisition et de reconstruction des images, à la calibration de la machine, à la dose de traceur injectée et au poids du patient. De plus, le SUV reflète la concentration de radiotraceur dans un pixel à un instant t et ne présume pas de la cinétique de captation. D'autres méthodes de quantification ont été largement développées et un panel important de paramètres quantitatifs sont à la disposition du praticien dont il convient de préciser l'utilité dans les TE.

Par ailleurs, l'imagerie nucléaire s'est intégrée très tôt dans une perspective de médecine personnalisée et deux concepts sont en plein développement. La théranostique (contraction de thérapie et diagnostic) permet de cartographier précisément certaines TE (cancers thyroïdiens de souche folliculaire ou plus récemment les tumeurs neuroendocrines (TNE)) et secondairement de les traiter par irathérapie ou radiothérapie interne vectorisée. La radiomique, reposant sur l'analyse à grande échelle des données provenant des examens classiques d'imagerie, est en pleine expansion. Elle permet en imagerie TEP de mieux caractériser les tumeurs et tout particulièrement d'apprécier l'hétérogénéité tumorale, en exploitant de manière approfondie des données directement contenues dans les approches classiques d'imagerie TEP. Son rôle dans la prise en charge des TE demeure à préciser.

Ces différents enjeux et les avancées récentes en imagerie TEP nous ont amené à la réalisation de ce travail de thèse.

La première partie de ce travail s'intéressera à détailler les moyens de quantifier le signal en imagerie TEP/TDM.

La seconde partie de l'état de l'art portera sur l'intérêt de la quantification en imagerie TEP dans les TE en soulevant différentes problématiques. Trois thématiques seront explorées :

- la prise en charge des incidentalomes thyroïdiens focaux fixant en ^{18}F FDG-TEP/TDM
- la prise en charge des tumeurs surrénaliennes fixantes en ^{18}F FDG-TEP/TDM

- l'intérêt diagnostique, pronostique et en évaluation thérapeutique du ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM dans la prise en charge des TNE.

Pour chaque thématique explorée, une revue de la littérature sera faite pour définir les enjeux d'une amélioration des méthodes de quantification.

La dernière partie de la thèse restituera les travaux scientifiques réalisés en lien avec ces possibilités d'optimisation des paramètres de quantification en imagerie TEP et introduira les perspectives d'études pour le diagnostic, l'évaluation thérapeutique et le pronostic des TE.

CHAPITRE 2 : ETAT DE L'ART

I. QUANTIFICATION EN IMAGERIE TEP

A. Principe de l'imagerie TEP/TDM

L'imagerie TEP/TDM est une imagerie multimodale combinant la tomographie par émission de positon et une tomodensitométrie. La TEP est basée sur l'utilisation d'un isotope radioactif émetteur de positon (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{68}Ga ...). L'isotope radioactif en se désintégrant émet un positon qui va à son tour rencontrer un électron du milieu, produisant une réaction d'annihilation avec l'émission de deux photons à $180^\circ \pm 0.6^\circ$. Ces deux photons seront alors détectés simultanément par la camera TEP par une couronne de détecteurs à scintillation. Un système de collimation électronique permet alors d'identifier les photons appariés appelés coïncidences. Les coïncidences sont ensuite stockées sous la forme d'un sinogramme ce qui permettra par la suite la reconstruction des coupes tomographiques.

Le radiotraceur (ou radiopharmaceutique) utilisé (^{18}F FDG, ^{68}Ga -DOTATOC, etc) est la combinaison d'un isotope radioactif émetteur de positon et d'un vecteur (molécule vectrice) intervenant dans le métabolisme d'un tissu/d'une lésion donné(e).

La technologie TEP permet d'obtenir une résolution spatiale améliorée par rapport à l'imagerie scintigraphique basée sur des radiotraceurs à émission mono-photonique gamma. Pour l'exemple du ^{18}F FDG, la résolution intrinsèque spatiale théorique est de l'ordre de 4mm, mais en mode clinique elle est plus proche de 8mm. La résolution spatiale d'une TEP dépend de nombreux facteurs [Saha et al. 2010]. La reconstruction tomographique et les corrections qui y sont apportées (temps de vol, réponse impulsionnelle, diffusé, atténuation), la taille des cristaux scintillateurs, le diamètre de l'anneau (lié au problème de non-colinéarité des photons d'annihilation), le libre parcours des positons dans la matière avant annihilation et la configuration des capteurs optiques sont autant de facteurs influants sur cette résolution. L'avènement ces dernières années d'une nouvelle technologie de capteurs optiques (c'est-à-dire captant la lumière émise par les cristaux scintillateurs), dits TEP numériques, a permis de faire évoluer certains de ces paramètres influants sur la résolution spatiale au point que celle-ci est désormais plus proche des 4mm en mode clinique.

L'association des deux modalités (TEP/TDM) permet une correction d'atténuation précise des données TEP grâce aux informations sur la densité de chaque voxel fournie par la TDM. La fusion des données tomodensitométriques et tomographiques fonctionnelles permet une localisation anatomique précise des anomalies de fixation.

B. Quantification en imagerie TEP

1. Pourquoi quantifier ?

La lecture des images TEP/TDM par le médecin nucléaire se fait majoritairement de façon qualitative et consiste en une analyse visuelle se basant sur les différences de contraste entre la lésion et les tissus sains avoisinants. Elle permet de repérer et de localiser des fixations pathologiques au sein des différentes régions anatomiques explorées. Cependant cette analyse demeure limitée car peu reproductible et est déconseillée dans le contexte du suivi thérapeutique pour la plupart des localisations.

L'analyse quantitative ou quantification a pour objectif d'établir une relation entre la concentration d'activité dans un tissu d'intérêt et les paramètres fonctionnels sous-jacents représentant le métabolisme ou les processus biologiques intracellulaire au sein d'une lésion [Zaidi et al. 2014]. Pour quantifier la fixation d'une tumeur, de nombreux paramètres quantitatifs ont été développés. L'utilisation de ces paramètres va pouvoir se faire dans différentes indications. En prenant l'exemple de la ^{18}F FDG-TEP/TDM où son accumulation cellulaire représente un reflet du métabolisme énergétique des cellules, il peut s'agir d'un :

- Intérêt diagnostique sur le principe que les lésions bénignes sont généralement moins fixantes que les lésions malignes [Groussin et al. 2009 ; Deandreis et al. 2012].
- Intérêt pronostique sur le principe que les lésions ayant une fixation importante du radiotraceur seront de moins bon pronostic que les lésions moins fixantes [Abgral et al. 2010 ; Ambrosini et al. 2010 ; Garin et al. 2009]. La caractérisation d'une lésion de mauvais pronostic pourrait alors impliquer éventuellement des conduites thérapeutiques différentes.
- Intérêt en évaluation thérapeutique précoce dans le cadre du suivi avant l'apparition d'une réponse morphologique par exemple.

2. Comment quantifier ?

a. Analyse quantitative grâce à une acquisition dynamique

En ^{18}F FDG-TEP/TDM, l'analyse quantitative optimale de la captation du radiotraceur injecté au sein d'une lésion nécessite une acquisition d'images dite dynamique à partir de l'instant t_0 de l'injection et pendant une durée d'environ $t_0 + 60$ minutes pour mesurer l'évolution de la concentration de ^{18}F FDG dans un volume d'intérêt (VOI) à chaque instant t . Les acquisitions dynamiques sont considérées comme les méthodes de références en TEP pour permettre la quantification. Les paramètres sont alors extraits des données d'acquisition dynamique selon différentes modélisations.

Modèle par analyse compartimentale à 3 compartiments

Il s'agit du modèle le plus complet reposant sur une analyse compartimentale à 3 compartiments et 4 constantes d'échanges [Sokoloff et al. 1977]. Il permet de décrire les flux de FDG entre secteur extracellulaire et intracellulaire via les constantes cinétiques k_1 et k_2 respectivement, et la phosphorylation du FDG en FDG-6-PO₄ par les hexokinases une fois dans la membrane cellulaire (k_3) et la déphosphorylation par la glucose-6-phosphatase (G-6-P) du FDG-6-PO₄ en FDG (k_4) (figure 1) [Phelps et al. 1979].

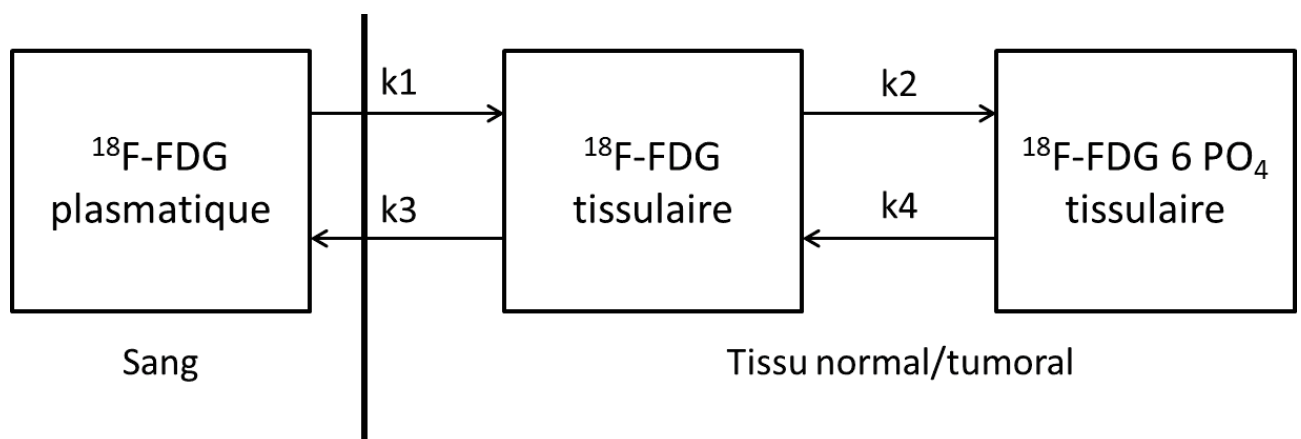


Figure 1 : Modèle par analyse compartimentale à 3 compartiments : exemple du flux de ^{18}F -FDG entre secteur extracellulaire et intracellulaire

k_1 correspond à l'entrée du ^{18}F FDG,

k_2 à la sortie cellulaire du ^{18}F FDG,

k_3 à l'action de l'hexokinase

k_4 à une éventuelle déphosphorylation du ^{18}F FDG 6 phosphate (k_4 peut être négligé ou pris en compte)

Avec ce modèle compartimental, la concentration de ^{18}FDG (KBq.mL^{-1}) dans la VOI (C_{FDG}) est donnée par la formule suivante :

$$C_{\text{FDG}}(t) = (1 - V_p) \cdot C_t + V_p \cdot C_p(t)$$

Avec :

V_p = fraction volumique de sang dans la VOI

C_p = concentration sanguine plasmatique artérielle

C_{FDG} = concentration tissulaire qui est fonction de la concentration plasmatique artérielle (C_p)

Soit en considérant les paramètres du modèle compartiment $k_1, k_2, k_3 \pm k_4$:

$$C_{\text{FDG}}(t) = K_i^* \int_0^t C_p(t) dt + V_p \cdot C_p(t)$$

Avec :

$$K_i^* = \frac{k_1 \cdot k_3}{k_2 + k_3}$$

K_i^* étant le débit entrant net du ^{18}FDG dans la VOI exprimée en min^{-1}

Dans le cadre du ^{18}FDG , le taux K_i exprimé en $\mu\text{mol.ml}^{-1}.\text{min}^{-1}$ et correspondant au débit entrant du ^{18}FDG dans la tumeur peut être calculé en pondérant le K_i^* à la glycémie et en le rapportant à constante localisée (LC pour « lumped constant »,) qui intègre la différence de transport et de phosphorylation existant entre le glucose et le ^{18}FDG , selon la formule suivante .:

$$K_i = \frac{\text{glycémie} \times K_i^*}{LC}$$

L'analyse compartimentale est difficile à mettre en pratique et présente plusieurs obstacles :

- Nécessité de mesurer la fonction d'entrée artérielle et de faire des prélèvements artériels (et donc invasif) au cours du temps pour connaître l'évolution de la concentration artérielle de ^{18}FDG .

- Nécessité d'une acquisition d'images dynamiques TEP à partir du moment de l'injection t_0 et pendant une durée d'environ 60 minutes pour mesurer l'évolution de la concentration de ^{18}F FDG dans la ROI à chaque instant.

Modèle cinétique simplifiée : méthode de Patlak

Des méthodes d'analyses cinétiques dites simplifiées ont donc été proposées dans la littérature dont la plus fréquemment utilisée : la méthode de Patlak [Patlak et al. 1983].

La méthode de Patlak est une analyse graphique basée sur une régression linéaire. C'est une méthode beaucoup plus simple que celle de la méthode d'analyse compartimentale complète qui ne présume pas du nombre de compartiments. L'analyse de Patlak permet d'obtenir le coefficient K_i^* mais contrairement à la méthode d'analyse cinétique complète, elle ne permet pas d'individualiser séparément les paramètres k_1 , k_2 et k_3 . Patlak et al. ont mis en évidence qu'après un certain temps t , il existait une relation affine entre le rapport des variations dans le temps des activités du tissu $C_{\text{FDG}}(t)$ et de celles du plasma $C_p(t)$ et le rapport de l'intégrale de t_0 (injection) à t de $C_p(t)$ et de sa valeur instantanée à l'instant t . La méthode consiste ainsi à représenter la concentration de traceur dans la VOI $C_{\text{FDG}}(t)$ divisée par la concentration plasmatique de $C_p(t)$ en fonction de l'intégrale de cette dernière entre l'administration du traceur et l'instant t sous la forme de l'équation suivante :

$$\frac{C_{\text{FDG}}(t)}{C_p(t)} = K_i^* \frac{\int_0^t C_p(t) dt}{C_p(t)} + V_p$$

Avec :

V_p = volume de distribution

L'analyse de Patlak permet ainsi d'obtenir le coefficient K_i^* en mesurant la pente de la partie linéaire de la fonction (entre 20 et 60 min après injection du ^{18}F FDG). La régression linéaire de cette équation permet ainsi d'obtenir deux paramètres, le paramètre K_i^* représentant la pente de la courbe et le V_p correspondant au point d'intersection avec l'axe des ordonnées. Cette régression linéaire peut être appliquée sur n'importe quel voxel de l'image reconstruite et permet ainsi de construire une carte paramétrique avec la valeur de K_i dans chaque voxel de l'image.

La méthode Patlak nécessite normalement un prélèvement artériel pour mesurer la fonction d'entrée artérielle servant au calcul de l'intégrale de $C_p(t)$. Des alternatives ont été développées afin d'estimer la fonction d'entrée, se basant sur une acquisition d'images dynamiques centrée sur le thorax, à partir d'une VOI artérielle tracée sur les images TEP (aorte, ventricule ou oreillette gauche). Cela permet d'obtenir des résultats comparables aux méthodes de référence [Chen et al. 1998] mais nécessite une durée d'acquisition allongée et l'inclusion de la zone thoracique dans le FOV, non forcément compatibles avec la routine clinique.

b. Paramètres semi-quantitatifs obtenus en acquisition statique

La quantification en acquisition dynamique demeure complexe et donc difficile à mettre en place en routine clinique. Ainsi, pour des raisons de contraintes pratiques, notamment temporelles, seules des acquisitions dites statiques de quelques minutes sont réalisées. Des approximations sont alors admises afin de générer des images semi-quantitatives [Hatt et al. 2015]. Après injection intraveineuse du radiotraceur, le délai nécessaire afin d'obtenir une distribution optimale varie en fonction du radiotraceur utilisé et de la pathologie à explorer. Dans le cadre d'une TEP/TDM au ^{18}F FDG par exemple, le radiotraceur est ainsi injecté dans une ligne de perfusion et l'acquisition statique est réalisée environ 60 minutes après l'injection selon les standards [Boellaard et al. 2015].

SUV (Standardized Uptake Value)

Historiquement, la méthode de quantification la plus répandue est le calcul, pour chaque lésion, de la valeur standardisée de fixation d'un radiotraceur : le SUV (Standardized Uptake Value) qui est obtenu avec la formule suivante :

$$SUV = \frac{\text{concentration d'activité (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq) présente au moment de l'examen / poids du patient (g)}}$$

En supposant que le patient ait une masse volumique de 1 (1g/mL), le SUV est donc calculé en pratique en rapportant la dose injectée au patient à son poids (kBq/g). Le SUV est donc un coefficient sans dimension. En admettant que le radiotraceur se répartisse uniformément dans l'organisme, le SUV devrait en tout point être égal à 1. Malgré de nombreux débats relatifs à son utilisation, il demeure le paramètre le plus utilisé en quantification en routine clinique.

En effet, cette quantification présente certaines limites bien établies [Keyes et al. 1995 ; Huang et al. 2000]. Premièrement, la mesure de la concentration d'activité dans une lésion donnée va être influencée par plusieurs paramètres de l'acquisition [Buvat]. La connaissance de ces paramètres est donc indispensable car ils peuvent entraîner des variations allant de 20 à 50% du SUV [Keyes et al. 1995; Weber et al. 2015] :

- La correction de l'atténuation du photon durant son passage dans les tissus donnés ;
- La correction de la diffusion c'est-à-dire des coïncidences diffusées représentant plus de 50% des coïncidences ;
- La correction du mouvement d'un patient (par exemple le mouvement respiratoire dans le cadre d'une tumeur pulmonaire) ;
- La correction de l'effet de volume partiel lié à la résolution spatiale limitée en imagerie TEP : l'effet de volume partiel étant responsable d'une sous-estimation et d'un étalement de l'activité dans les lésions hyperfixantes de petites tailles, avec un biais de mesure pouvant aller jusqu'à 50% [Feuardent et al. 2005 ; Soret et al. 2004] ;
- Les caractéristiques de la machine TEP et le protocole de reconstruction utilisé ;
- Les biais de mesure de l'activité injectée et du poids du patient.

Pour ces raisons, le SUV fait régulièrement l'objet de recommandations dans des protocoles de normalisation, dont l'objectif est de limiter les sources de variabilité entre les centres en uniformisant les pratiques notamment dans le cadre de protocoles de recherche [Wahl et al. 2009].

De nombreux paramètres peuvent être dérivés de la mesure du SUV. En clinique ou en recherche, le SUVmax demeure le plus utilisé [Beyer et al., 2011; Wahl et al. 2009]. Dans ce cas, le SUVmax correspond dans un VOI au voxel de la tumeur ayant la concentration d'activité la plus élevée. Cependant, les images étant plus ou moins bruitées, le SUVmax peut être soit supérieur soit inférieur à la valeur théorique non bruitée de la fixation lésionnelle. D'autres paramètres ont donc été développés et vont pouvoir être mesurés en fonction de la cartographie des SUV dans un VOI donné:

- SUV_{mean} : valeur moyenne de SUV
- SUV_{peak} : moyenne maximale des valeurs de SUV dans une sphère de 1ml

Méthodes de segmentation

Pour mesurer la concentration d'activité au sein d'une lésion donnée, la délimitation d'un VOI est de ce fait importante. En effet, la valeur de ces paramètres alternatifs au SUV_{max} est directement liée à la segmentation de la lésion. Toute la difficulté sera alors de pouvoir délimiter correctement le VOI pour qu'elle corresponde bien à une région tumorale. La segmentation d'une lésion pourra alors se faire selon de nombreuses méthodes proposées dans la littérature [Vauclin et al. 2010].

Pour segmenter une lésion on peut ainsi utiliser des seuillages basés sur une valeur de SUV, correspondant soit à un pourcentage de la valeur du SUV_{max} de la lésion ((méthode de seuillage relatif, exemple SUV > à 40% du SUV_{max}) [Erdi et al. 1997] soit à une valeur de SUV fixe (méthode de seuillage absolue, exemple SUV > 2.5) [Nestle et al. 2005]. Ces méthodes de segmentation demeurent limitées et manque de robustesse et sont notamment sensibles au bruit ainsi qu'à l'hétérogénéité tumorale [Nestle et al. 2005].

Pour résoudre ces problèmes, des méthodes de seuillages semi-automatiques plus complexes ont été proposées afin de définir la valeur du seuil optimal en fonction des caractéristiques de l'hyperfixation telles que son volume, son contraste global ou local, son SUV moyen [vauclin 2010]. Ces méthodes nécessitent une phase de calibration sur fantôme suivi d'une phase de validation clinique. Différentes approches ont été développées comme les méthodes de Erdi et al. [Erdi et al. 1997], de Daisne et al. [Daisne et al. 2003] ou de Black et al. [Black et al. 2004].

Des méthodes basées sur une approche contours ont également été développées. Les méthodes dérivatives reposent sur l'utilisation d'une dérivée première ou seconde pour détecter de manière simple les ruptures dans l'image. Par exemple, la dérivée première permet d'observer un maximum (méthode des gradients) lors de fortes variations de l'intensité de fixation [Drever et al. 2007]. Ces méthodes sont cependant limitées par le contraste entre les lésions et les structures avoisinantes en TEP qui n'est pas toujours suffisant, par le caractère bruité des images ou l'hétérogénéité tumorale [Vauclin et al 2010].

Les méthodes basées sur une reconnaissance de formes ont également été développées. On distingue plusieurs types d'approches :

- Approches probabilistes paramétriques (algorithme d'expectation maximisation [Aristophanous et al. 2007 ; Montgomery et al. 2007] et non paramétriques par exemple des K-means [MacQueen et al. 1967],
- Approches floues telles les Fuzzy-C-means (FCM) [Bezdek et al. 1981],
- Approches basées sur les champs de Markov [Hatt et al. 2007],
- Méthode Fuzzy Locally Adaptive Bayesian (FLAB) basée sur l'utilisation d'une mesure statistique prenant en compte simultanément les deux caractéristiques principales des images TEP : le bruit statistique et le flou lié à la résolution spatiale ont été développés et validés en clinique [Hatt et al. 2009],
- Ligne de partage des eaux [Geets et al. 2007].

Echelles semi-quantitatives et rapport tumeur/tissu sain

Comme vu précédemment, la quantification de la fixation tumorale par le SUV et ses paramètres dérivés en acquisition statique présente certaines limites. L'utilisation d'une échelle semi-quantitative pour grader la fixation tumorale est une méthode qui était déjà utilisée bien avant l'apparition de l'imagerie TEP. Elle peut permettre une standardisation des résultats notamment en cas de protocole d'acquisition ou de machine TEP différente. Pour exemple, l'échelle de Krenning est une échelle en 5 points largement utilisée pour standardiser la fixation des TNE en scintigraphie des récepteurs à la somatostatine (Octreoscan®) [Krenning et al. 1993] (tableau 1). Cette échelle par analogie pourrait être transposée à l'interprétation en imagerie TEP au ⁶⁸Ga-DOTApeptides.

Score	Signification
0	Pas de fixation
1	Fixation inférieure au BDF hépatique
2	Fixation légèrement inférieure ou égal au BDF hépatique mais $\leq$ BDF splénique
3	Fixation supérieure au BDF hépatique mais inférieure BDF splénique
4	Fixation supérieure au BDF splénique

Tableau 1 : Echelle de Krenning selon [Krenning et al. 1993]

Un autre exemple est l'échelle de Deauville en 5 points utilisée pour l'évaluation thérapeutique en TEP au ^{18}F FDG des patients atteints de lymphome à grandes cellules B et de lymphome de Hodgkin [Gallamini et al. 2014] (tableau 2).

Score	Signification
1	Pas de fixation
2	Fixation $\leq$ BDF médiastinal
3	Fixation $>$ BDF médiastinal mais $\leq$ BDF hépatique (max 140%)
4	Fixation modérément $>$ BDF hépatique
5	Fixation intense

Tableau 2 : Echelle de Deauville selon [Gallamini et al. 2014]

*BDF : bruit de fond

Dans le prolongement de ces échelles semi-quantitatives basées sur une analyse visuelle sont apparus des paramètres semi-quantitatifs basés sur les rapports entre l'activité au sein d'une tumeur et dans les tissus sains. Le SUVmax ou le SUVmean tumoral peut alors être rapporté à la valeur du tissu sain avoisinant ou d'un tissu de référence. Il a été reconnu que certaines des limites mentionnées peuvent être résolues en normalisant le SUV tumoral par la fixation moyenne du traceur dans une région de référence appropriée tel que le foie [Schulte et al. 1999] ou encore le BDF vasculaire [Hofheinz et al 2016]. Différents rapports ont ainsi émergés dans la littérature : rapport de la lésion sur le BDF vasculaire (TBR), hépatique (TLR) ou splénique (TSR).

Paramètres volumétriques

La segmentation des lésions par les différentes méthodes vues précédemment permet également de calculer des paramètres volumétriques.

Le volume tumoral métabolique (MTV pour Metabolic Tumor Volume), défini comme le volume d'activité intra-tumorale d'une lésion a été proposé comme nouvel indice quantitatif en TEP. En effet, le MTV a été rapporté comme un paramètre d'aide diagnostique [Dibble et al. 2012] mais surtout pronostique pour divers cancers solides [Abgral et al. 2014] ou prédictif de réponse thérapeutique [Vauclin et al. 2010; Hatt et al. 2011].

L'activité tumorale glycolytique totale (TLG pour Total Lesion Glycolysis) correspondant au produit du MTV par le SUVmean des voxels de la lésion segmentée a également été largement étudiée [Abgral et al. 2016].

c. Hétérogénéité tumorale et naissance de la radiomique

Hétérogénéité tumorale

Les tumeurs se caractérisent par une grande hétérogénéité biologique. Cette hétérogénéité tumorale est un critère désormais mieux connu et décrit comme déterminant dans l'évaluation pronostique des patients [Morris et al. 2016]. L'hétérogénéité tumorale ne se limite absolument pas à l'hétérogénéité inter-tumorale qui peut être définie comme la différence entre les caractéristiques tumorales de patients différents. Ce concept d'hétérogénéité inter-tumorale a été bien compris et cette différence de profils tumoraux entre patients a fourni le fondement rationnel de la médecine personnalisée dans le traitement du cancer.

Le concept d'hétérogénéité intratumorale est plus récent. En 2012, Gerlinger et al. ont constaté qu'environ 66% des mutations présentes dans des biopsies uniques de patients atteints d'un cancer rénal à cellules claires n'étaient pas détectées uniformément dans toutes les régions échantillonnées de la tumeur d'un même patient. [Gerlinger et al. 2012]. Les recherches concernant d'hétérogénéité intratumorale ont été ensuite nombreuses, alimentées par la révolution «omique» qui a révélé la véritable nature de l'hétérogénéité intratumorale à de nombreux niveaux : épigénomiques, génomiques et protéomiques. L'hétérogénéité intra-tumorale se manifeste à plusieurs niveaux et peut donc être classifiée en différents aspects [Allison et al. 2014; Stanta et al. 2018] :

- L'hétérogénéité intra-tumorale (à proprement parler), définie comme l'hétérogénéité au sein d'une même tumeur primitive. L'hétérogénéité de la tumeur va se traduire par différents critères histopathologiques tels que l'angiogénèse, l'hypoxie, la nécrose, la prolifération, la composition cellulaire et l'inflammation [Hockel et al. 1996; Kim et al. 2016; Budiawan et al. 2013],
- L'hétérogénéité inter-métastatique définit comme le concept que la tumeur primitive et ses métastases ne partagent pas toujours les mêmes caractéristiques, la sélection clonale était le principal mécanisme à la base de ces différences [Russnes et al. 2011],
- L'hétérogénéité intra-métastatique (qui renvoie aux mêmes problématiques que l'hétérogénéité intra-tumorale).

Une étude récente s'intéressant à l'analyse pangénomique de 3300 tumeurs parmi 9 types de cancers différents a montré qu'un haut niveau d'hétérogénéité intra-tumorale était associé à un plus mauvais pronostic en comparaison des tumeurs avec un niveau faible/intermédiaire d'hétérogénéité tumorale [Morris et al. 2016].

Caractériser l'hétérogénéité intra-tumorale est donc un enjeu majeur en cancérologie pour améliorer la prise en charge thérapeutique et tendre vers une médecine personnalisée la plus adaptée à chaque patient. L'hétérogénéité tumorale devrait donc être explorée de la manière la plus complète possible en termes de domaines d'exploration (différentes approches « omiques », histologiques, etc...) mais doit permettre d'évaluer l'ensemble de la maladie d'un même individu. Malheureusement, en routine clinique, les médecins doivent souvent s'appuyer sur une biopsie tumorale unique pour prendre leur décision de traitement et peuvent donc être sujets à des biais d'échantillonnage conduisant à un diagnostic erroné et donc à une erreur d'estimation du pronostic et de la réponse thérapeutique du patient [Gerlinger et al. 2012]. Des approches non invasives permettant l'évaluation de la maladie tumorale dans sa globalité et pouvant également être répétées dans le temps paraissent donc indispensables.

d. La radiomique

Définition et concept

Bien que très utile pour apprécier le métabolisme d'une lésion donnée, le SUVmax et les paramètres volumétriques conventionnels utilisés en routine clinique ne permettent pas d'évaluer l'hétérogénéité tumorale.

L'approche radiomique est une discipline récente et extrêmement prometteuse dont le concept a été décrit au début des années 2010 [Lambin et al. 2012 ; Gillies et al. 2010]. Elle consiste en l'analyse informatique de la distribution du signal au sein d'une lésion donnée. Dans le cadre de l'imagerie TEP/TDM, la radiomique englobe au final toutes les manières de quantifier le signal et inclut donc les modalités conventionnelles du traitement du signal, telles que présentées dans les chapitres précédents. Selon Reuzé et al., plusieurs classes

d'indices radiomiques peuvent être ainsi utilisées pour décrire l'organisation des intensités de voxels [Reuzé et al. 2018].

Indices radiomiques

On distingue parmi les indices radiomiques des paramètres de 1^{er} ordre et de 2^{ème} ordre (indices texturaux).

Les indices de premier ordre sont directement dérivés des valeurs de voxels ou de l'aspect de l'histogramme des intensités. Ainsi, les paramètres conventionnels tel le SUVmax ou le SUVmean en font partis. On peut également extraire des paramètres de l'histogramme des intensités au sein d'un VOI :

- Kurtosis (coefficient d'aplatissement) : il caractérise la forme de pic ou l'aplatissement relatif d'une distribution comparée à une distribution normale. Un kurtosis positif indique une distribution relativement pointue, tandis qu'un kurtosis négatif signale une distribution relativement aplatie.
- Skewness (coefficient d'asymétrie) : il correspond à une mesure de l'asymétrie de la distribution de l'histogramme.
- Entropy (Entropie) : il s'agit d'un indicateur de sa complexité. Si l'image est uniforme et ne possède qu'une couleur, son entropie est nulle. Plus l'entropie est élevée, plus l'image est "aléatoire".
- Energy (Energie) : il s'agit d'un coefficient évaluant l'uniformité de la distribution de l'histogramme.

Les indices de répartition de l'histogramme ne reflètent que la distribution d'intensité des voxels dans un VOI. Pour exemple, des motifs différents contenant le même nombre de pixels en noir et blanc mais placés au même endroit, l'histogramme est identique (figure 2.A).

Les indices de second ordre (ou supérieur) ou paramètres de texture sont calculés à partir de différentes matrices de niveaux de gris et reflètent l'hétérogénéité spatiale des valeurs de voxels dans un VOI :

Les indices de textures pouvant être extraits sont schématisés dans la figure 2.B.

Figure 2 : Présentation et intérêt des indices de second ordre (B) (ou indice de texture) par rapport aux paramètres de premiers ordre (A) (analyse selon l'histogramme de répartition). d'après Reuzé et al. [Reuzé et al. 2018]

Pour l'extraction des indices de textures, plusieurs matrices peuvent être utilisées :

- La Matrice de Co-occurrence (GLCM = Gray-Level Co-occurrence Matrix) permet de calculer la probabilité d'observer un couple de valeurs dans des voxels à une distance donnée et dans une direction donnée (13 directions différentes en 3D au voxel en cas d'une distance de 1 voxel). [Haralick et al. 1973] (annexe 1, tableau tableau 46)
- La matrice de longueur des séries homogènes (GLRLM = Gray Level Run-Length Matrix). Elle contient le nombre de série de voxels de même intensité de longueur dans une direction donnée et est calculée pour les 13 directions indépendantes. La taille de la matrice dépend de la longueur de la plus grande série présente dans l'image. Les longueurs de plages sont une manière de représenter une texture par un ensemble de segments de droites de même luminance et de taille maximale. Cette méthode estime la probabilité d'observer des plages à niveau de gris constant dans une certaine direction. [Galloway et al. 1975] (annexe 1, tableau 47)
- La matrice des longueurs des zones homogènes (GLZLM = Gray Level Zone Length Matrix) est basée sur le même principe que la matrice précédente sauf que la zone est considérée en 3 dimensions. Une seule matrice est donc calculée dont la taille dépend de la taille de la plus grande zone de pixels de même intensité présente dans l'image. [Thibault et al. 2009] (annexe 1, tableau 48)
- La matrice de différence des niveaux de gris de voisinage (NGLDM = Neighborhood Gray Level Different Matrix) correspond à la différence de niveau de gris entre un voxel et ses 26 voisins en 3 dimensions (8 en 2D). Trois indices de texture peuvent être calculés à partir de cette matrice.[Amadasun and King. 1989] (annexe 1, tableau 49)

Méthodologie de la radiomique (indices de second ordre)

La méthodologie concernant la segmentation des lésions, le calcul et la sélection des paramètres de textures doit être particulièrement rigoureuse. La revue récente de Lambin et al. définit cette méthodologie et proposent un Flowchart décrivant le workflow de la radiomique et des critères de qualité via l'application d'une Score de Qualité Radiomique (RQS) [Lambin et al. 2017]. Une étude s'intéressant à développer une méthode radiomique peut alors être structurée en plusieurs phases: sélection de données, imagerie médicale

(segmentation du volume d'intérêt), extraction des paramètres de textures, analyse exploratoire et modélisation [Lambin et al. 2017].

Les 4 principales étapes sont les suivantes :

- Délimitation d'un volume d'intérêt (VOI) avec choix d'une méthode de segmentation ;
- Discrétisation des intensités des voxels à l'intérieur du VOI (méthode absolue ou relative) ;
- Calcul des matrices de texture ;
- Calcul des indices.

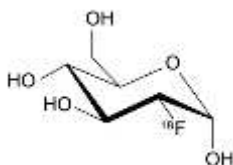
Outils disponibles

L'analyse de texture étant un domaine de recherche, les constructeurs ne proposent actuellement pas de logiciel intégré permettant de calculer des indices de texture à partir des images acquises. Plusieurs outils ont donc été développés afin d'extraire les indices de texture. Dans le cadre de ce travail, nous avons utilisé le logiciel LifeX® (<http://www.lifexsoft.org>) disponible gratuitement online et relativement facile d'utilisation. [Nioche et al. 2018] Il s'agit d'un logiciel qui a déjà été utilisé dans de nombreuses publications scientifiques (66 à ce jour). Il inclut une visualisation des images reconstruites en coupes 3D, une gestion des ROI et VOI, et permet le calcul d'indices conventionnels (exemple : SUVmax, MTV), d'histogrammes, d'indices de forme ainsi que de 31 indices de texture. Les utilisateurs peuvent modifier les options de calcul (par exemple, la méthode de ré-échantillonnage ou le nombre de niveaux de gris pour l'analyse de texture). Un aperçu de l'interface est illustré dans la figure 3.

Figure 3 : interface du logiciel LifeX ® (<http://www.lifexsoft.org/>)

C. Imagerie TEP et prise en charge des tumeurs endocriniennes : principaux traceurs utilisés en endocrinologie

1. ^{18}F FDG



Le ^{18}F FDG est actuellement le traceur radioactif le plus largement utilisé pour l'imagerie TEP de routine (>90% des examens TEP). Sa production se fait en cyclotron et ne sera pas détaillé dans ce travail. Il est constitué de fluoro-désoxyglucose (FDG), un analogue du glucose, marqué au ^{18}F . Ce composé est accumulé dans les cellules surexprimant les transporteurs membranaires de glucose (transporteurs GLUT) et l'hexokinase, une enzyme glycolytique intracellulaire [Boellaard et al. 2015]. La ^{18}F FDG-TEP/TDM explore le métabolisme du glucose cellulaire, régulé positivement dans certaines situations pathologiques, par exemple dans la plupart des cancers ou dans les maladies inflammatoires. Les valeurs diagnostiques et pronostiques de la ^{18}F FDG-TEP/TDM ont été démontrées dans plusieurs pathologies endocriniennes, en particulier dans les domaines du cancer de la thyroïde et des TNE.

Le ^{18}F FDG étant limité par son défaut de spécificité tumorale, de nouveaux traceurs TEP ont été développés afin d'améliorer les performances diagnostiques pour une meilleure caractérisation des TNE. Les indications de la ^{18}F FDG-TEP/TDM seront décrites ultérieurement dans ce travail.

2. ^{18}F -FDOPA

La 6-Fluoro-(^{18}F)-L-3,4-dihydroxy-phénylalanine (^{18}F -FDOPA) est un analogue d'un acide aminé aromatique naturel acide aminé marqué au ^{18}F [Lussey-Lepoutre et al. 2016]. La ^{18}F -FDOPA est transportée dans les cellules par le transporteur ubiquitaire d'acides aminés LAT-1, et transformée par les tissus cibles par décarboxylation en ^{18}F -dopamine. La TEP à la ^{18}F -FDOPA est indiquée pour détecter une perte fonctionnelle des terminaisons des neurones

dopaminergiques dans le striatum pour son indication neurologique (exploration des syndromes extrapyramidaux et notamment la Maladie de Parkinson). L'étape spécifique de décarboxylation intracellulaire et d'accumulation dans les vésicules de stockage explique la spécificité de ce traceur pour les TNE [Bergeret et al. 2019]. Ainsi, la TEP à la ^{18}F -FDOPA permet l'exploration de certains types de tumeurs endocriniennes : les phéochromocytomes et paragangliomes et les TNE de l'intestin moyen, à profil sécrétant. [Lussey-Lepoutre et al. 2016].

3. ^{18}F -Choline

La ^{18}F -choline est un analogue de la choline marqué au ^{18}F , précurseur de la biosynthèse des phospholipides membranaires, impliquée dans la production des membranes cellulaires. Ce traceur radioactif permet l'exploration des situations impliquant une prolifération cellulaire accrue dans laquelle la production de membranes cellulaires est augmentée [Cuccurullo et al. 2017]. Initialement, la TEP à la ^{18}F -choline a été développée dans le domaine du cancer de la prostate. La TEP à la ^{18}F -choline a ensuite montré d'excellentes performances diagnostiques dans l'exploration de l'hyperparathyroïdies primaires. Dans les adénomes parathyroïdiens, il a été montré que la captation du radiotraceur est augmentée via l'activité de la choline kinase au niveau de la cellule adénomateuse sous l'effet de la PTH elle-même [Ishizuka et al. 1987; Araz et al. 2018]. Une review récente rapporte une sensibilité allant de 81 à 100% et une spécificité allant de 85 à 100% selon les séries [Boccalatte et al. 2019]. Les auteurs concluaient qu'en cas de négativité ou de résultats discordants en échographie (US) parathyroïdienne et scintigraphie au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Sestamibi, la TEP à la ^{18}F -choline pouvait être indiquée. Les adénomes parathyroïdiens ne feront cependant pas l'objet d'étude dans ce travail.

4. DOTA peptides : analogues de somatostatine marqués au ^{68}Ga

La somatostatine est un neuropeptide sécrété naturellement par le système neuroendocrinien. Elle possède physiologiquement un rôle inhibiteur via ses récepteurs dans la régulation de la production de plusieurs hormones de l'organisme : au niveau

hypophysaire (hormone de croissance) et au niveau pancréatique (insuline, glucagon, gastrine et sécrétion exocrine pancréatique). Ces récepteurs sont composés de 5 sous-types (SSTR 1 à 5) [Reubi et al. 1995]. En pathologie tumorale, de nombreuses tumeurs expriment les récepteurs de la somatostatine, principalement les TNE (tableau 3).

	Expression (% de tumeurs positives)				
	SST1	SST2	SST3	SST4	SST5
Adénome à GH	61	95	44	5	86
Prolactinome	84	63	35	6	71
Adénome à ACTH	56	67	25	0	86
Adénome non sécrétant	38	75	43	13	48
Tumeur carcinoïde	87	93	53	40	NT*
Insulinome	100	75	50	100	0
Glucagonome	100	100	100	100	0
Phéochromocytome	100	100	100	100	100
Carcinome mammaire	71	77	60	60	100
Carcinome rénal	85	100	0	46	NT*
Méningiome	86	100	54	50	71
Gliome	100	100	66	71	57

Tableau 3 : expression des récepteurs de la somatostatine d'après Patel et al. [Patel et al. 1997]

NT : non testé

Jusqu'à récemment, l'examen de médecine nucléaire pratiqué pour le diagnostic et la prise en charge des TNE est la SRS à l'¹¹¹In-pentétréotide ou Octréoscan®. La procédure pour la réalisation de la scintigraphie à l'Octréoscan® est régie par les recommandations européennes de l'EANM (European Association of Nuclear Medicine) [Bombardieri et al. 2010]. Elles stipulent la nécessité de réaliser au moins deux séries d'images avec au moins une acquisition en TEMP ± couplée à une TDM (TEMP/TDM) ce qui en fait un examen relativement long. De plus, la scintigraphie demeure un examen présentant une résolution spatiale limitée et ne permet pas de quantification. Les évolutions en radiopharmacie ont rendu possible ces dernières années le ciblage des SSTR en imagerie TEP grâce à l'utilisation d'analogues de la somatostatine couplés à des émetteurs de positons, notamment le Gallium-68 (⁶⁸Ga). Le ⁶⁸Ga est un émetteur de positons d'une énergie maximale de 836 keV (énergie maximale 1899.01 keV avec un parcours moyen de 2.8mm (versus 0.5 mm pour le ¹⁸F). Contrairement au ¹⁸F qui est produit en cyclotron, le ⁶⁸Ga peut être produit grâce à un générateur. Un générateur radiopharmaceutique de radionucléides contient du chlorure de germanium (⁶⁸Ge) comme nucléide père fixé sur une matrice, qui se désintègre en chlorure de ⁶⁸Ga, nucléide fils. La demi-vie du ⁶⁸Ge (270.8 jours) permet un stockage durant un an au sein du service de médecine nucléaire.

Il existe actuellement trois ^{68}Ga -DOTApeptides différents (figure 4) pouvant être produits [Velikyan et al. 2013]:

- le DOTATATE : [^{68}Ga -DOTA0-Tyr3] octreotate
- le DOTANOC : [^{68}Ga -DOTA0-1NaI3] octreotide
- le DOTATOC : [^{68}Ga -DOTA0-Tyr3] octreotide

Figure 4 : Formule des 3 ^{68}Ga DOTApeptides actuellement utilisés en routine clinique [Velikyan et al. 2013]

Les ^{68}Ga -DOTApeptides sont synthétisés dans le laboratoire de préparation de la radiopharmacie. Leur synthèse peut être résumée classiquement en 5 étapes : l'élution, la prépurification de l'éluat, le radiomarquage, la purification du ^{68}Ga DOTApeptide et la filtration stérilisante finale [Meyer et al. 2004]. Dans notre service nous utilisons un générateur Galliapharm® (Eckert et Ziegler) provenant d'Allemagne (figure 5). Le radiotraceur produit est le ^{68}Ga -DOTATOC à partir d'une élution de ^{68}Ga , d'une trousse Somakit-TOC® (contenant le chélateur DOTA et 40 microgrammes d'edotrétotide) (AAA®) avec un automate de synthèse miniAOI ® (Trasis®) (figure 6). Avec la trousse de Somakit-TOC®, les étapes de prépurification et de purification ne sont pas nécessaires mais un contrôle qualité sur le produit fini est effectué à la fin de la procédure.

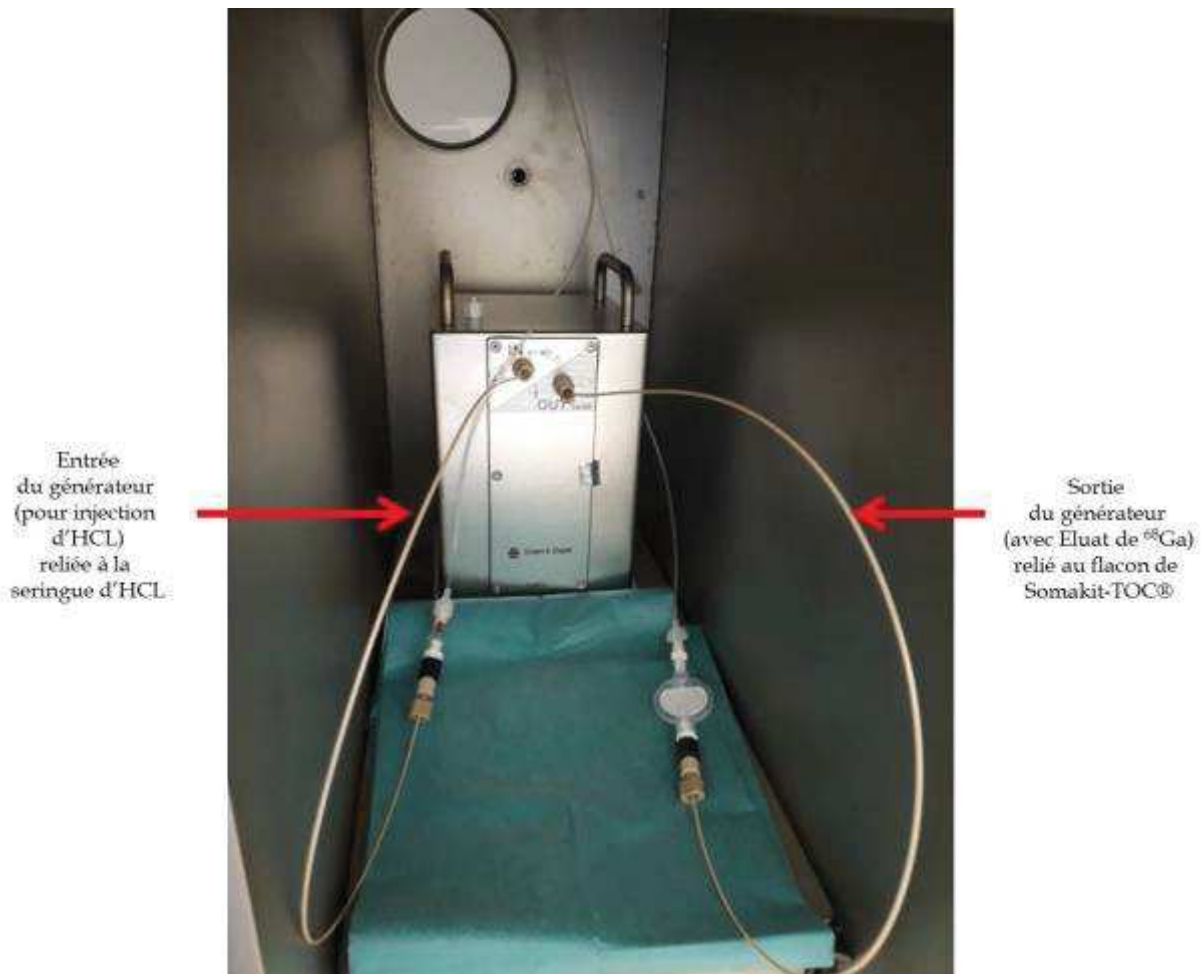


Figure 5 : Générateur de ^{68}Ga Galliapharm® Eckert et Zielger

Lors de l'élution, le ^{68}Ga est récupéré sous la forme $^{68}\text{Ga}^{3+}$ dans 5 mL d'acide chlorhydrique 0.1N. L'activité de la solution de chlorure de ^{68}Ga pour radiomarquage qui peut être éluée du générateur dépend de l'âge du générateur et du temps écoulé depuis l'élution précédente.

Le radiomarquage consiste à lier le ^{68}Ga à un chélateur sur lequel sera fixé le peptide d'intérêt (ici l'edotrétotide). Le chélateur le plus utilisé pour le marquage du ^{68}Ga en routine clinique est le DOTA (acide 1.4.7.10-tétraazacyclododécane-N, N', N'', N'''-tétraacétique). Le radiomarquage nécessite de tamponner le milieu réactionnel à un pH compris entre 3.2 et 3.8 puis de le chauffer 7 min à 95°C.

De la même manière que la SRS, la TEP au ^{68}Ga -DOTApeptides explore les TNE avec une surexpression SSTR avec toutefois plusieurs avantages, tels qu'une affinité plus élevée pour le sous-type sst2, une affinité plus large profil pour différents sous-types de sst (haute affinité pour sst2, 3 et 5 pour ^{68}Ga -DOTANOC), ainsi qu'une résolution spatiale améliorée grâce à la technologie TEP (tableau 4). Par ailleurs, leur utilisation en TEP offre un gain en

temps d'acquisition avec une amélioration indéniable du confort patient (examen en 1 jour). Enfin, la demi-vie courte (67.8 minutes) du ^{68}Ga , apporte un avantage en termes de dosimétrie patient par rapport à la SRS.

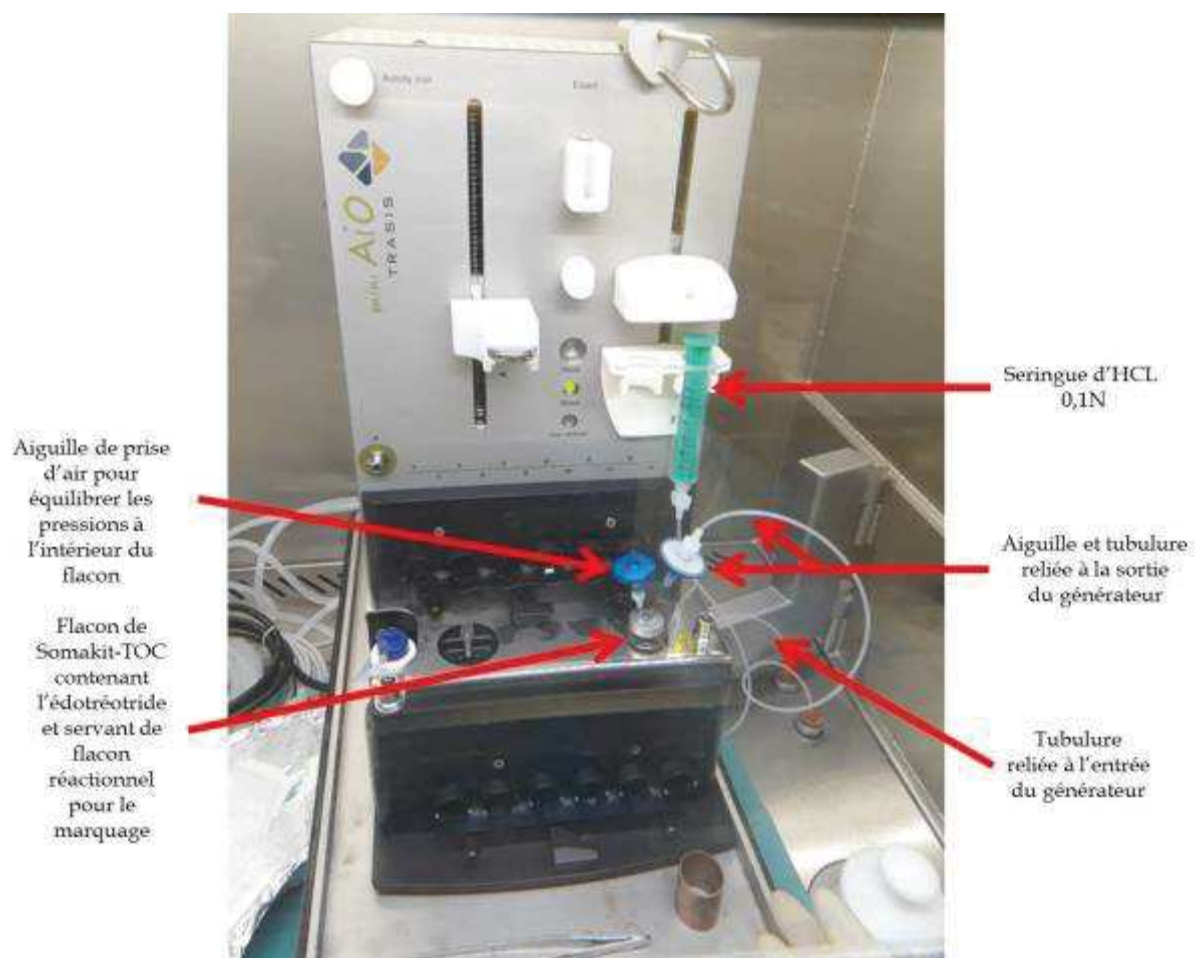


Figure 6 : Montage du Générateur de ^{68}Ga Gallipharm® et de l'automate miniAOI® pour la préparation du ^{68}Ga -DOTATOC grâce à la trousse de préparation Somakit-TOC®

Composé	SST1	SST2	SST3	SST4	SST5
Somatostatin-28	3.8±0.3	2.5±0.3	5.7±0.6	4.2±0.3	3.7±0.4
Octréoscan®	>10.000	22	182	>1000	237
^{68}Ga -DOTANOC	>10.000	1.9±0.4	40.0±5.8	260±74	7.2±1.6
^{68}Ga -DOTATOC	>10.000	2.5±0.5	613±140	>1.000	73±21
^{68}Ga -DOTATATE	>10.000	0.20±0.04	>1.000	300±140	377±18

Tableau 4 : Profils d'affinité des DOTapeptides (IC₅₀) pour les récepteurs à la somatostatine adapté de [Antunes et al. 2007; Rufini et al. 2006]

II. PROBLEMATIQUES D'ACTUALITE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS ENDOCRINES

A. INCIDENTALOMES THYROÏDIENS FOCaux FIXANT EN ¹⁸FDG-TEP/TDM

1. Définition et épidémiologie

La définition de l'incidentalome thyroïdien fixant à la ¹⁸FDG-TEP/TDM renvoie à deux situations possibles. Il peut s'agir :

- Des incidentalomes thyroïdiens focaux (ITf) prenant la forme d'une hyperfixation focale au sein du parenchyme thyroïdien ;
- Des incidentalomes thyroïdiens prenant la forme d'une hyperfixation diffuse de l'ensemble du parenchyme thyroïdien.

Cette distinction est importante car leurs significations diffèrent.

Dans la méta-analyse de Soelberg, le taux de malignité des ITd était faible, de 3.2% et les ITd correspondaient le plus souvent à une pathologie thyroïdienne bénigne de type thyroïdite chronique (46.4%) [Soelberg et al. 2012]. Certaines études retrouvaient également des cas d'ITd correspondant à une maladie de Basedow [Boerner et al. 1998].

La prévalence des ITf est estimée en moyenne aux alentours de 1.6% à 2.46% dans les différentes méta-analyses de la littérature [Bertagna et al. 2012; Soelberg et al. 2012] représentant donc une situation relativement fréquente en routine clinique au vu de l'utilisation très répandue de la ¹⁸FDG-TEP/TDM. Cependant, les prévalences dans chaque étude prise individuellement varient beaucoup, allant de 0.2% dans la cohorte de King et al. [King et al. 2007] à 8.4% dans l'étude de Bae et al. [Bae et al. 2009] témoignant donc d'une hétérogénéité importante des populations étudiées. Les taux de malignité varient également de manière importante selon les études allant de 14% dans la population de Chen et al. [Chen et al. 2005] à 80% dans l'étude de Yi et al. [Yi et al. 2005]. Les différentes méta-analyses montrent de ce fait des taux moyens allant de 19.8% [Nayan et al. 2014] à 36.2% [Treglia et al. 2013].

Les méta-analyses relèvent néanmoins des taux de malignité dans les ITf beaucoup plus élevé qu'en cas d'ITd. C'est donc dans cette logique que notre travail s'est intéressé aux ITf spécifiquement.

2. Etiologies des ITf

Concernant les étiologies des ITf malins, les résultats de nombreuses cohortes ont été résumés dans la méta-analyse de Bertagna et al. [Bertagna et al 2012]. Concernant les étiologies des ITf bénins, il n'y a pas de méta-analyse ou review ayant fait état des résultats histologiques les concernant (tableau 5).

Diagnostic histologique	Prévalence
ITf malins	
Primitif thyroïdiens	
Carcinome papillaire	57 à 100%
Carcinome vésiculaire	0 à 25%
Carcinome vésiculaire à cellules oncocytaires	0 à 29%
Carcinome peu différenciés ou anaplasique	0 à 14%
Carcinome médullaire	0 à 12%
Autres ou métastases d'un primitif extra-thyroïdien	0 à 30%
ITf bénins	
Goitre multinodulaire	ND
Adénome vésiculaire	ND
Adénome vésiculaire à cellules oncocytaires	ND
Thyroïdites lymphocytaires	ND

Tableau 5 : Principaux diagnostics histologiques retrouvés dans les ITf

3. Recommandations de prise en charge

L'ITf correspond donc à une entité à part, à plus haut risque de malignité que les IT retrouvés par d'autres techniques d'imagerie. La découverte d'un ITf fixant au ¹⁸FDG-TEP/TDM amène le clinicien à s'interroger sur sa nature bénigne ou maligne. Les facteurs de risque classiques de cancer thyroïdien sont bien codifiés et décrits dans les recommandations françaises de la SFE et facilement accessibles à l'interrogatoire et à l'examen clinique du patient. Ils ne seront pas détaillés dans le chapitre. La prise en charge paraclinique repose sur le dosage de la TSH pour dépister une éventuelle dysthyroïdie et la réalisation d'une échographie cervicale ± cytoponction à l'aiguille fine (CPAF). L'échographie thyroïdienne et les principales classifications utilisées pour la prise en charge des nodules thyroïdiens (4 critères de Kim [Kim et al. 2002], classification EU-TIRADS [Russ et al. 2017], classification de

l'ATA [Haugen et al. 2015] sont celles utilisées dans la prise en charge des nodules correspondants aux ITf.

L'indication à la réalisation d'une CPAF repose sur les critères échographiques et sur la taille du nodule correspondant à l'ITf et a fait l'objet de recommandations par les sociétés savantes :

- Dans les recommandations françaises [Wémeau et al. 2011], une CPAF est indiquée en cas de diamètre supérieur à 7 mm ;
- Dans les recommandations américaines de l'American Thyroid Association [Haugen et al. 2015], une CPAF est indiquée en cas de diamètre supérieur à 10mm ;
- Dans les recommandations de l'AACE/ACE/AME (American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology et Associazione Medici Endocrinologi) [Gharib et al. 2016], une CPAF est indiquée sans diamètre précisé.

Au-delà de l'indication à la réalisation d'une CPAF dans ces différentes recommandations, il n'existe pas d'élément de prise en charge et/ou de surveillance spécifiques des ITf en comparaison avec les nodules tout venant. Ainsi, les indications opératoires sont les mêmes que pour les autres nodules : nodules dont la nature cancéreuse est suspectée sur les données échographiques et cytologiques et les nodules posant problème du fait de l'importance de leur volume.

Le risque plus important de malignité décrit dans les méta-analyses contraste donc avec l'absence de recommandations spécifiques au-delà des examens conventionnels réalisés dans le cadre du bilan d'un nodule thyroïdien.

4. Apport de la quantification en ^{18}F FDG-TEP/TDM dans les ITf

La prise en charge des ITf repose donc sur le couple échographie + CPAF. Au-delà de ces examens, la recherche de facteurs prédictifs de malignité sur les données disponibles et tout particulièrement les données issues de l'acquisition ^{18}F FDG-TEP/TDM apparaît donc intéressante. Ainsi de nombreuses études se sont intéressées à l'intérêt des paramètres semi-quantitatifs accessibles.

a. SUVmax

L'intérêt du SUVmax a été largement étudié dans la littérature pour différencier les ITf bénins des ITf malins. De nombreuses études ont donc comparé les valeurs de SUVmax moyennes des 2 populations (tableau 6).

De manière globale, les valeurs de SUVmax sont plus élevées dans les ITf malins versus ITf bénins. Dans la méta-analyse de Soelberg et al., l'étude de 80 lésions bénignes versus 78 lésions malignes issues de 8 cohortes sélectionnées retrouvait un SUVmax moyen de 4.8 ± 3.1 versus 6.9 ± 4.7 respectivement ($p < 0.001$). Cela démontre la corrélation existant entre un SUVmax élevé et le risque de pathologie néoplasique [Soelberg et al. 2012].

Cependant, la détermination d'un seuil est problématique. En effet malgré cette corrélation, il existe un chevauchement entre les valeurs de SUVmax des deux groupes. Plusieurs études ont effectué une analyse ROC pour déterminer le meilleur cut-off de SUVmax avec malheureusement des résultats décevants puisque les AUC varient de 0.485 [Hsiao et al. 2011] à 0.815 [Bertagna et al. 2013] (tableau 6).

Référence	SUVmax bénin	SUVmax malin	P value	Cut-Off	Sensibilité	Spécificité	AUC
Makis et al. 2017*	4.8 [3.6-6.9]	6.3 [4.6-11.7]	0.03	5.0	69	51	ND
				6.0	50	65	ND
				8.3	44	85	ND
Wong et al. 2017	6.1±3.8	11.3 ± 7.6	<0.001	3.3	97.1	0	ND
				6.6	70.6	44.4	ND
				9.9	44.1	88.9	ND
Hagenimana et al. 2017*	4.40 [3.55-7.73]	4.90 [2.95-8.65]	NS	ND	ND	ND	ND
Barrio et al. 2016	3.4 ± 2.3	7.9 ± 6.6	<0.001	3.9	75.0	74.0	0.78
Vaish et al. 2016	ND	ND	NS	5.3	82	65	ND
				3.9	91	40	ND
Demir et al. 2016	5.6 ± 3.0	10.2 ± 8.9	0.013	5.4	76.9	61.3	0.785
				4.0	66.7	73.7	0.754
Jamsek et al. 2015 **	5.6 ± 2.8	15.8 ± 9.2	< 0.001	ND	ND	ND	ND
	3.7 ± 2.2	5.1 ± 2.3	< 0.001				
Brindle et al. 2014*	5.4 [2.8-32]	9.9 [3.5-17.8]	0.0013	ND	ND	ND	ND
Bertagna et al. 2013**	6.3 ± 3.5	15.4 ± 14.4	<0.05	4.8	95.7	46.4	0.758
	4.9 ± 1.3	6.8 ± 1.9	NS	5.3	76.3	72.5	0.815
	4.1 ± 2.6	13.3 ± 15.3	<0.05	7	57.1	79.3	0.627
Kim et al. 2013	5.65 ± 4.96	8.34 ± 8.97	0.021	3.9	72.9	46.2	0.609
Boeckmann et al. 2012	3.85 ± 3.06	7.04 ± 7.88	0.0292	4.2	64.3	78.0	0.688
Lee et al. 2012	6.02 ± 1.75	17.8 ± 7.57	0.056	ND	ND	ND	ND
Hsiao et al. 2011	4.67 ± 2.20	5.2 ± 3.42	0.876	ND	ND	ND	0.485
Pampaloni et al. 2012	9.81 ± 3.04	5.42 ± 0.72	ND	ND	ND	ND	ND
Bonabi et al. 2012	5.05 [2.8-42.8]	7.8 [3.2-25.8]	NS	ND	ND	ND	ND
Ho et al. 2011	5.6 ± 3.2	8.2 ± 4.5	0.0048	ND	ND	ND	0.677

Lin et al. 2011	3.16 ± 0.38	4.35 ± 0.79	0.13	ND	ND	ND	ND
Nilsson et al. 2011*	6.26 [4.54-7.13]	7.05 [4.65-9.51]	NS	ND	ND	ND	ND
Zhai et al. 2010	3.8 ± 1.7	6.7 ± 3.1	<0.05	ND	ND	ND	ND
Ohba et al. 2010	3.43 ± 0.19	5.43 ± 1.03	ND	ND	ND	ND	ND
Kim et al. 2010	3.51 ± 1.58	4.48 ± 2.13	0.0093	4.46	51.3	79.5	0.641
Kang et al. 2009	3.47 ± 2.89	5.93 ± 5.38	<0.05	3.8	59.7	73.7	ND
Chen et al. 2009	2.9 ± 1.4	4.0 ± 1.4	>0.05	ND	ND	ND	ND
Eloy et al. 2009	2.9 ± 1.6	3.4 ± 2.6	0.63	ND	ND	ND	ND
Kwak et al. 2008	5.98 ± 5.11	7.6 ± 8.09	NS	ND	ND	ND	0.553
Are et al. 2007	8.2	9.2	NS	ND	ND	ND	ND
Bogsrud et al. 2007	7.9 ± 9.7	6.4 ± 3.6	0.12	6.0	68.8	61.1	ND
Nam et al. 2007	4.2 ± 4.0	8.4 ± 13.2	0.4	ND	ND	ND	ND
Choi et al. 2006	6.7 ± 5.5	10.7 ± 7.8	<0.05	ND	ND	ND	0.701
Chen et al. 2005	2.6 ± 1.01	6.7 ± 3.66	0.012	ND	ND	ND	ND
Kim et al. 2005	6.09 ± 2.65	5.11 ± 1.06	0.24	ND	ND	ND	ND
Kang et al. 2003	6.5 ± 3.8	16.5 ± 4.7	0.001	ND	ND	ND	ND
Cohen et al. 2001	3.37 ± 0.21	6.92 ± 1.54	0.04	ND	ND	ND	ND
Médiane (min-max)§	4.9 [2.6 ; 9.8]	7,0 [3.4 ; 17.8]		5 [3.3 ; 9.9]	69 [44.0 ; 97.1]	65 [0 ; 88.9]	0,688 [0,485 ; 0,815]

Tableau 6 : Valeurs de SUVmax retrouvées dans les ITf bénins et malins dans la littérature et performances diagnostiques selon analyse ROC

* SUVmax exprimé en médiane

** Etude comportant plusieurs centres différents

*** plusieurs cut-off utilisés

§ à titre indicatif

b. Acquisition statique en 2 points

Certaines études se sont intéressées à l'utilité d'une acquisition ^{18}F FDG-TEP/TDM avec mesure du SUVmax en 2 temps ou « dual time point imaging » (SUV1 et SUV2 respectivement SUVmax 1h et 2h après l'injection, avec calcul d'un index de rétention entre les 2 valeurs $\text{IR} = ([\text{SUV2} - \text{SUV1}] / \text{SUV1}) \times 100$). Dans l'étude de Hsiao et al., les SUVmax moyens des ITf bénins étaient à 1h et 2h de 4.67 et 4.97 respectivement avec un index de rétention à 7.38%. Pour les ITf malins, les SUV1 et SUV2 moyens étaient de 5.2 et 5.72 respectivement avec un index de rétention à 7.67%. En utilisant un $\text{IR} > 10\%$ comme cut-off, les sensibilité, spécificité et précision diagnostique pour la malignité étaient de 35%, 68% et 56% respectivement. Dans une autre étude, les SUV1 et SUV2 moyens des ITf malins étaient de 5.47 et 6.74 respectivement avec un index de rétention à 28.4%. Les SUV1 et SUV2 moyens des ITf malins étaient de 3.62 et 4.16 respectivement avec un index de rétention à 15.3%. Les différences entre les deux groupes étaient significatives pour le SUV2 et l'IR ($p=0.032$ et $p=0.007$, respectivement). Les valeurs d'AUC étaient de 0.691, 0.736 et 0.771 pour le SUV1, le SUV2 et l'IR. Pour l'IR, un cut-off à 12.5% avait une sensibilité à 88.9% et une spécificité à 66.3%) [Lee et al. 2014].

c. Autres approches

Les approches basées sur des échelles semi-quantitatives ont été proposées dans quelques études de la littérature [Chen et al. 2005 ; Kim et al. 2010]. Dans l'étude de Kim et al., une échelle à 4 points basée sur la fixation de la lésion par rapport au BDF hépatique permettait d'avoir des performances similaires au SUVmax (Sensibilité à 70.2%, spécificité à 80.3% et AUC à 0.782) lorsque la fixation était légèrement supérieure au BDF hépatique [Kim et al. 2010]. Dans l'étude de Chen et al., il s'agissait d'une échelle à 5 points utilisée également basée sur le BDF hépatique. Les performances diagnostiques n'étaient pas renseignées.

Les approches basées sur les rapports de SUV notamment par rapport au BDF hépatique (TLR) et au parenchyme thyroïdien avoisinant ont été utilisées dans quelques rares études [Nilsson et al. 2011]. Enfin les approches volumétriques basées sur le MTV et le TLG sont également peu étudiées. Les résultats de ces études seront détaillés dans le rationnel dans nos travaux ultérieurs.

d. Analyse de texture

L'analyse de texture n'a été utilisée que dans une seule série portant sur 55 patients présentant un ITf (32 bénins et 15 malins). Les paramètres de 1er ordre (paramètres TEP conventionnels ceux basés sur l'histogramme) étaient calculés pour l'ensemble des 50 patients, tandis que les indices de textures étaient disponibles pour 28/50 patients. Dans les paramètres conventionnels, le SUVmax et l'asymétrie étaient significativement différents dans les nodules bénins versus malins ($p= 0.01$ et $p= 0.02$, respectivement). L'asymétrie montrait la meilleure AUC (0.66). Dans les paramètres de texture, la corrélation_{GLCM} était peu discriminante avec une AUC à 0.57.

e. Conclusion

En conclusion le SUV max a été largement utilisé pour discriminer les ITf bénins des ITf malins avec des performances moyennes. Les autres approches, rapports TBR et TLR, les paramètres volumétriques et analyse de textures ont été peu utilisés. Il paraît ainsi nécessaire de réaliser une étude comparant les performances diagnostiques des ces différentes approches.

B. TUMEURS SURRENALIENNES ET ¹⁸FDG-TEP/TDM

1. Définition et épidémiologie

La découverte d'une masse surrénalienne peut se faire dans différentes circonstances. La glande surrénale est le siège de nombreuses pathologies, et la détection d'un nodule surrénalien peut intervenir dans différentes situations :

- dans le cadre d'un syndrome sécrétant
- chez un patient au terrain oncologique à l'occasion d'un bilan d'imagerie (bilan d'extension ou de suivi)
- soit de façon fortuite pour un examen réalisé dans le cadre d'une autre pathologie

Dans cette dernière situation, la découverte fortuite d'une lésion surrénalienne renvoie à la définition d'incidentalome surrénalien (IS) qui concerne les lésions de diamètre >1cm. De manière générale, les données épidémiologiques portant sur les pathologies tumorales surrénaliennes sont calquées sur l'épidémiologie des incidentalomes surrénaliens. La prévalence de lésion surrénalienne est bien connue et établie à partir de très larges séries autopsiques et d'imagerie. Les IS sont observées dans environ 4% à 6% des cas d'imagerie dans la population générale [Song et al. 2008] et de 2 à 9% dans les séries autopsiques [Kokko et al. 1967 ; Abecassis et al. 1985]. La prévalence des IS augmente avec l'âge, étant d'environ 1% à l'âge de 30 ans et de 10% après 70 ans [Barzon et al. 2003 ; Kloos et al. 1995 ; Zeiger et al. 2009].

2. Etiologies

Les étiologies sont nombreuses et leurs fréquences respectives varient selon le type de population explorée [Tabarin et al. 2008]. Il peut donc s'agir de tumeurs corticales, médullaires, de lésions tumorales malignes d'origine non surrénalienne, de tumeurs extra-surrénaliennes ou de lésions d'autres types. Elles sont résumées dans le tableau 7 [Nieman et al. 2010 ; Menegaux et al. 2014].

Etiologies	Prévalence (minimal-maximale)
Tumeurs corticales	
Adénomes	33-96%
Non sécrétant	71-84%
Cortisol (Syndrome de Cushing et Adénome cortisonique infra-clinique)	1-29%
Aldostérone (Conn)	1.6-3.3%
Carcinome (corticosurrénalome)	1.2-11%
Hyperplasie nodulaire	ND
Tumeurs médullaires	
Phéochromocytome	1.5-14%
Ganglioneurome, ganglioneuroblastome,	ND
Neuroblastome	ND
Autres tumeurs	
Métastases	0-18%
Myélolipome	ND
Lipome	ND
Lymphome	ND
Hémangiome, angiomyolipome, hamartome,	ND
Liposarcome, myome, fibrome,	ND
Neurofibrome, tératome	ND
Autres lésions	
Kystes and pseudokystes	ND
Hématome and hémorragie	ND
Infections, granulomatoses (dont tuberculose)	ND
Masses extra-surrénaliennes	
Diverticules digestifs, queue du pancréas, kystes et tumeurs du rein, rate accessoire, lésions vasculaires	ND

Tableau 7 : Etiologies des lésions surrénaliennes, adapté de [Nieman et al. 2010] et prévalence rapportées selon [Barzon et al. 2003 ; Kloos et al. 1995 ; Mantero et al. 2000]
ND : non disponible

3. Prise en charge

De manière générale, deux questions se posent lors de la découverte d'une tumeur surrénalienne. Est-elle sécrétante ou non? Est-elle bénigne ou maligne ?

a. Exploration biologique : recherche d'un syndrome sécrétant

La corticosurrénale est composée de trois zones distinctes: la zone fasciculée, la zone glomérulaire et la zone réticulée. La zona fasciculata produit du cortisol, la zona glomerulosa, de l'aldostérone, et la zona réticularis, des androgènes. Les tumeurs hyperfonctionnelles du cortex surrénalien peuvent provoquer différentes hypersécrétions [Gaillard et Meyer. 2009]:

- Le syndrome de Cushing par surproduction de cortisol. Dans 15% à 25% des cas de syndrome de Cushing, la cause est une tumeur surrénalienne primitive, généralement un adénome bénin et plus rarement une tumeur maligne de type corticosurrénalome.
- L'hyperaldostéronisme primaire issu de la production d'aldostérone caractérisée cliniquement par une hypertension avec hypokaliémie. La cause en est un adénome surrénalien chez environ 80% des patients et une hyperplasie des glandes surrénales chez 20% et plus rarement une tumeur maligne de type corticosurrénalome.
- En cas de contexte de tumeur surrénalienne, l'hyperandrogénie par surproduction d'androgènes chez la femme ou l'hyperestrogénie chez l'homme par surproduction d'estrogènes sont généralement secondaires à une tumeur surrénalienne maligne de type corticosurrénalome.

La médullosurrénale représente 20% de la surrénale et est composée de cellules chromaffines issues de la crête neurale. Ces cellules sont responsables de la production de catécholamines, sécrétant ainsi 90% d'adrénaline et 10% de noradrénaline. Le phéochromocytome est une tumeur de la médullosurrénale responsable le plus souvent d'une hypersécrétion de catécholamines se traduisant par un tableau d'hypertension artérielle associée typiquement à la triade de Ménard (céphalées, sueurs, palpitations). Bien qu'ils soient généralement unilatéraux et bénins, les phéochromocytomes peuvent être bilatéraux et malins chez 10% des patients. Le diagnostic se fait avant tout biologiquement par le dosage des dérivés méthoxylés urinaires des 24H ou des dérivés méthoxylés plasmatiques. Ces tests ont des sensibilités et spécificités excellentes allant de 91% à 98% [Gaillard et Meyer. 2009].

Les examens complémentaires biologiques classiques de 1^{ère} intention pouvant être réalisés dans le cadre de la recherche d'un syndrome sécrétant sont résumées dans le tableau 8.

Axe exploré	Tests biologiques
Hypercorticisme	Cortisol libre urinaire avec créatininurie des 24H cortisol salivaire à 00H Freinage minute à la dexaméthasone 1mg
Hyperaldostéronisme primaire	Aldostérone, rénine assis avec rapport aldostérone/rénine
Hyperandrogénie/hyperoestrogénie	SDHEA, testostérone totale, Estradiol (selon clinique)
Phéochromocytome	Dérivés méthoxylés urinaires avec créatininurie des 24H (3 jours de suites) Dérivés méthoxylés plasmatiques

Tableau 8 : Principaux dosages biologiques à réaliser dans le cadre du dépistage d'un syndrome sécrétant [Fassnacht et al. 2016]

b. Exploration morphologique : lésion bénigne ou maligne ?

Le caractère bénin ou malin d'une lésion surrénalienne dépend avant tout des circonstances de découverte de cette dernière et surtout sur la présence d'un antécédent de cancer ou non chez le patient. Même si par définition, les lésions découvertes dans le contexte du bilan d'extension ou de suivi d'une néoplasie extrasurrénalienne évolutive ne sont pas considérées comme des incidentalomes, un incidentalome surrénalien « authentique » peut être découvert chez un patient ayant un antécédent néoplasique [Tabarin et al. 2008]. La définition de l'IS peut être de ce fait assez floue. Ainsi, chez les patients sans antécédents de cancer, les lésions surrénaliennes sont le plus souvent bénignes, mais nécessitent un bilan endocrinien [Tabarin et al. 2008]. Au contraire, chez les patients aux antécédents malins, environ 30 à 50% des masses surrénaliennes détectées sont malignes et correspondent le plus souvent à une métastase surrénalienne [Mansman et al. 2004 ; Mayo-Smith et al. 2001 ; Young et al. 2007] dont les primitifs les plus fréquents sont le mélanome, le lymphome, le cancer broncho-pulmonaire et le carcinome mammaire.

La tomodensitométrie ($\pm$ injection intraveineuse d'agent de contraste iodé par voie intraveineuse) est l'examen de première intention pour l'évaluation de la masse surrénalienne et permet d'apprécier 3 paramètres :

- La taille de la lésion : 25% de malignité si la lésion est >6cm, 6% entre 4 et 6cm et moins de 2% si <4cm [Grumbach et al. 2003],
- La densité spontanée : une densité en Unités Hounsfield (UH) inférieur à 10 permet d'obtenir une sensibilité de 71% et une spécificité de 98% pour le diagnostic d'adénome surrénalien [Boland et al. 2008],
- Le wash-out absolu (WOA) ou relatif (WOR) : un WOA >60% ou un WOR>40% sont évocateurs de la bénignité (d'après les séries rapportées dans Tabarin et al. [Tabarin et al. 2008]) :

$$\begin{aligned} \circ \text{ WOR} &= 100 \times \frac{\text{Densité portale} - \text{Densité tardive}}{\text{Densité portale}} \\ \circ \text{ WOA} &= 100 \times \frac{\text{Densité portale} - \text{Densité tardive}}{\text{Densité portale} - \text{Densité spontanée}} \end{aligned}$$

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) surrénalienne présente un niveau de preuve faible pour différencier les IS bénins et malins. Elle peut être utilisée en alternative de la TDM surrénalienne lorsqu'il existe une contre-indication à ce dernier (insuffisance rénale, grossesse, population pédiatrique) mais n'apporte généralement pas d'information supplémentaire au TDM surrénalien dans les autres situations [Fassnacht et al. 2016].

c. Recommandations de prise en charge initiale

Les recommandations les plus récentes de la prise en charge des IS sont les recommandations de l'ESE (European Society of Endocrinology) publiée en 2016 [Fassnacht et al. 2016]. De manière simple, la mise en évidence d'une lésion compatible avec un adénome surrénalien riche en lipides (hypodense: ≤ 10 UH, homogène et <4 cm) ne justifie pas d'imagerie complémentaire [Fassnacht et al. 2016]. Cependant, 10 à 40% de tous les adénomes sont pauvres en lipides et peuvent conduire à un nombre élevé de faux positifs en scanner [Mansmann et al. 2004 ; Caoili et al. 2000 ; Peña et al. 2000]. Il s'agit donc d'une situation assez fréquente.

La ^{18}F FDG-TEP/TDM peut être proposée en seconde intention dans les situations où la nature bénigne ou maligne de la lésion surrénalienne demeure indéterminée.

4. Quantification et tumeurs surrénaliennes en ^{18}F FDG-TEP/TDM

a. Analyse visuelle, SUVmax et TLR

De nombreuses études se sont intéressées à l'utilité diagnostique de la ^{18}F FDG-TEP/TDM pour différencier les lésions surrénaliennes bénignes et malignes. Une revue récente de la littérature fait état des différentes études s'étant intéressées aux performances diagnostiques de la ^{18}F FDG-TEP/TDM dans cette situation. Les approches visuelles, la valeur du SUVmax lésionnel et les ratios de SUV lésionnel à région de référence sont les plus reportées pour tenter cette différenciation. L'approche visuelle consiste à considérer une lésion surrénalienne comme maligne si la fixation de la lésion surrénalienne en ^{18}F FDG était supérieure ou égale à celle du foie (ou de manière moins fréquente supérieur au BDF vasculaire ou à la rate). Les approches basées sur les ratios de SUV utilise le même principe en effectuant un rapport entre la fixation surrénalienne et la fixation hépatique (TLR) ou splénique (TLS). Le tableau 9 est adapté de la méta-analyse de Kim et al. [Kim et al. 2018]. Les résultats de cette méta-analyse objective en poolant l'ensemble des méthodes de quantification une sensibilité globale de 0.91 [IC95% (0.88–0.94)] et une spécificité globale de 0.91 [IC95% (0.87–0.93)]. L'AUC moyenne calculée était de 0.96 [IC95% (0.94–0.98)].

En analyse en sous-groupe :

- L'analyse visuelle retrouvait une sensibilité de 0.91 [IC 95% (0.83–0.95)] et une spécificité de 0.92 [IC 95% (0.86–0.95)],
- L'analyse basée sur les ratios de SUV (TLR et TLS) retrouvait une sensibilité de 0.89 [IC 95% (0.83–0.93)] et une spécificité de 0.91 [IC 95% (0.85–0.95)],
- L'analyse basée sur le SUVmax retrouvait une sensibilité à 0.95 [IC 95% (0.86–0.98)] et une spécificité de 0.91 [IC 95% (0.81–0.96)].

Les cut-off de SUVmax sont assez bas et variables dans la littérature allant de 2.39 à 5.2 (tableau 9). Les cut-off de TLR montrent également une forte variabilité. En effet, on note une hétérogénéité dans la littérature car le SUVmax lésionnel est rapportée au SUVmax hépatique (TM/LM) dans certaines études et au SUVmean (TM/Lm) dans d'autres (tableau 9). Les cut-off de TM/LM utilisés dans les études varient entre 1.25 à 1.8 et les cut-off de TM/Lm varient entre 1 et 2.5 (tableau 9).

Référence	Année	Critères d'interprétation	Gold standard	Cut-off	Sensibilité [IC95%]	Spécificité [IC95%]
Metser et al. 2006	2006	SUVmax	H, HU, SM	3.1	0.99 [0.92–1.00]	0.92 [0.85–0.97]
Blake et al. 2006	2006	TM/LM	HU, SM	>1	0.89 [0.67–0.99]	0.82 [0.60–0.95]
Han et al. 2007	2007	SUVmax	H, SM	ND	0.94 [0.85–0.98]	0.83 [0.68–0.93]
Park et al. 2007	2007	Visuel	H, SM	≥foie	0.88 [0.47–1.00]	0.75 [0.43–0.95]
Sung et al. 2008	2008	Visuel	H, SC	≥foie	0.80 [0.63–0.92]	0.88 [0.70–0.98]
Vikram et al. 2008	2008	TM/Lm	H, SM	>1	0.83 [0.65–0.94]	0.85 [0.76–0.92]
Tessonnier et al. 2008	2008	Visuel	H	≥foie	1.00 [0.74–1.00]	0.86 [0.68–0.96]
Boland et al. 2009	2009	TM/Lm	H, SM	>1	1.00 [0.87–1.00]	0.97 [0.93–0.99]
Okada et al. 2009	2009	TM/LM	SM, HU	>1.8	0.85 [0.62–0.97]	1.00 [0.78–1.00]
Lu et al. 2010	2010	Visuel	H, SC	≥foie	0.97 [0.91–1.00]	0.91 [0.76–0.98]
Ansquer et al. 2010	2010	Visuel	H, SC, SM	≥foie	0.89 [0.71–0.98]	0.76 [0.62–0.87]
Gratz et al. 2010	2010	Visuel	HU	≥foie	0.97 [0.92–0.99]	0.95 [0.89–0.98]
Perri et al. 2011	2011	TM/SM	H, SM	1.77	0.90 [0.77–0.97]	0.89 [0.80–0.95]
Cho et al. 2011	2011	TM/LM	H, SM	1.3	0.84 [0.71–0.94]	1.00 [0.79–1.00]
Ozcan Kara et al. 2011	2011	TM/Lm	H, SM, HU	1.68	0.90 [0.80–0.96]	0.91 [0.76–0.98]
Gust et al. 2012	2012	TM/LM	H	1.7	0.95 [0.77–1.00]	0.97 [0.82–1.00]
Uemura S et al. 2012	2012	Visuel	H	≥foie	0.75 [0.19–0.99]	0.98 [0.93–1.00]
Xu et al. 2012	2012	TM/LM	H, SM, SC	>1.25	0.70 [0.62–0.77]	0.88 [0.80–0.94]
Evans et al. 2013	2013	Visuel	H, SM, HU	≥foie	0.80 [0.63–0.92]	0.97 [0.91–0.99]
Watanabe et al. 2013	2013	TM/Lm	H, HU, SM	1.37	0.96 [0.78–1.00]	1.00 [0.85–1.00]
Kim et al. 2013	2013	TM/Lm	SM, SC	2.5	0.82 [0.73–0.89]	0.72 [0.58–0.84]
Pitts et al. 2013	2013	SUV max	H, SM	3	1.00 [0.90–1.00]	0.76 [0.66–0.85]
Kunikowska et al. 2014	2014	TM/LM	H	1.53	0.94 [0.80–0.99]	0.91 [0.82–0.97]
Park et al. 2014	2014	Visuel	H, SC	>foie	0.82 [0.57–0.96]	0.92 [0.81–0.98]
Kim Y et al. 2014	2014	TLG	H	12	0.92 [0.79–0.98]	0.77 [0.46–0.95]
Kim BS et al. 2014	2014	SUVmax	SM	2.39	0.87 [0.60–0.98]	0.97 [0.84–1.00]
Launay et al. 2015	2015	SUVmax	H	3.7	0.96 [0.87–1.00]	0.81 [0.54–0.96]
Nakajo et al. 2015	2015	TM/LM	H, HU, SM, SC	1.08	1.00 [0.72–1.00]	0.70 [0.51–0.85]
Cistaro et al. 2015	2015	SUVmax	H	ND	0.75 [0.60–0.86]	1.00 [0.83–1.00]
				Total	0.91 [0.88–0.94]	0.91 [0.87–0.93]

Tableau 9 : Performances diagnostiques des paramètres en ¹⁸FDG-TEP/TDM pour discriminer les tumeurs surrenaliennes bénignes et malignes.

Adapté de la méta-analyse de Kim et al. [Kim et al. 2018].

H= Histologie, HU : unité hounsfield, SM : suivi morphologique, SC : suivi clinique

b. Limites des études

Ainsi, bien que les performances des paramètres TEP dans ces études demeurent de manière globale excellentes, certaines limites peuvent cependant être mises en évidence. On observe premièrement une hétérogénéité importante dans ces études [Kim et al. 2018]. Il s'agit dans l'immense majorité des cas des études rétrospectives avec un mode de recrutement variables des patients atteints de lésions surrénaliennes. Il pouvait s'agir d'un recrutement fait sur l'ensemble des lésions surrénaliennes opérées ou biopsiées sur une période avec étude rétrospective de patients ayant bénéficié d'une ^{18}F FDG-TEP/TDM. La définition d'un gold standard pour définir la bénignité et la malignité est également variable. En effet, le gold standard peut soit reposer sur l'histologie seule soit sur des critères d'imageries conventionnelles et/ou de suivi (clinique et morphologique). Un gold standard basé uniquement sur l'histologie présume donc que la suspicion de malignité dans les populations étudiées était probablement importante. On observe donc une exclusion possible de patient n'ayant pas eu de biopsie et/ou de chirurgie surrénalienne. Un gold standard basé sur l'association de données histologiques, morphologiques et du suivi clinique et morphologique des patients est plus exhaustif et reflète d'avantage la vie réelle mais peut aussi amener à l'exclusion de patients perdus de vue par exemple ou à la sous-estimation de lésions malignes.

c. Quel cut-off ? : Définition d'une lésion surrénalienne fixante

Les cut-offs des critères TEP discriminant pour l'analyse des performances diagnostiques varient énormément selon les études que ce soit lors de l'utilisation du SUVmax ou de l'utilisation des rapports TLR. La détermination d'un cut-off optimal pouvant s'appliquer à toute situation demeure donc problématique et va donc varier en fonction de la population étudiée et des facteurs influençant les paramètres semi-quantitatifs conventionnels (cf Chapitre 2.I.B.2.b).

A défaut d'avoir des performances parfaites avec un cut-off de SUVmax ou de TLR consensuel dans la littérature, il paraît évident que le ^{18}F FDG-TEP/TDM doit avoir dans cette indication une sensibilité et une valeur prédictive négative les meilleures possibles. La littérature rapporte cependant la possibilité de lésions surrénaliennes malignes non fixantes

pouvant être observées dans les lésions métastatiques surrenaliennes avec hémorragie ou nécrose, et les métastases provenant de carcinomes bronchiolo-alvéolaires pulmonaires ou de TNE notamment [Jana et al. 2006]. Il est donc important pour le clinicien de bien connaître les pièges diagnostiques qu'il pourra rencontrer en fonction de contexte particulier et de savoir que les paramètres TEP conventionnels (analyse visuelles, SUVmax et TLR) ne pourront pas toujours être informatifs. Outre ces limites, le choix d'un cut-off le plus bas possible pour dire qu'une lésion surrenalienne est fixante ou non apparaît donc comme logique. Or, la littérature ne nous donne pas de cut-off minimal chiffré consensuel de SUVmax ou de TLR pour illustrer le caractère fixant d'une lésion. Dans ce cadre, l'analyse visuelle basée sur une fixation supérieure au BDF hépatique apparaît alors comme la meilleure définition d'une lésion surrenalienne fixante et aucune étude ne considère une lésion surrenalienne comme fixante si cette dernière est inférieure au BDF hépatique. De même, aucun cut-off de TLR n'est inférieur à 1 parmi ceux définis dans littérature. Cette définition pourrait donc être considérée comme consensuelle.

L'utilisation d'un cut-off bas amène cependant à la problématique des faux positifs, notamment des adénomes surrenaliens fonctionnels, des kystes de l'endothélium surrenalien et des lésions inflammatoires et infectieuses [Boland et al. 2008; Low et al. 2012]. Les résultats de la méta-analyse de Kim et al. nous montrent que les spécificités des études ne sont pas toujours optimales et varient de 72 à 100% alors même que les cut-off utilisés sont parfois élevés [Kim et al. 2018].

La recherche de paramètres additionnels, et notamment de radiomique, pour corriger cette problématique apparaît donc comme une piste intéressante et fera l'objet d'une étude dans ce travail de thèse.

C. ⁶⁸GA-DOTATOC-TEP/TDM DANS LE BILAN DIAGNOSTIQUE, PRONOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES BIEN DIFFERENCIEES

1. Epidémiologie

Les TNE constituent un réseau de tumeurs d'origine embryologique commune, susceptibles de se développer au sein de multiples organes et de sécréter différentes hormones, pouvant ainsi conduire à des présentations cliniques variées. La classification des TNE est avant tout embryologique. Les cellules neuroendocrines pulmonaires, digestives et pancréatiques dérivent de l'endoderme. Les cellules C thyroïdiennes à l'origine des cancers médullaires de la thyroïde et les cellules du système nerveux autonome à l'origine des paragangliomes et des phéochromocytomes (PPGL) dérivent du neuroectoderme [Andrew et al. 1998 ; Le Douarin et al. 1990]. Ces dernières ne sont pas abordées dans ce travail.

Les TNE sont le plus fréquemment observées au niveau du tractus gastro-entéro-pancréatique et du système broncho-pulmonaire. Il s'agit de tumeurs relativement rares, à révélation tardive et dont l'incidence est en augmentation (x5 en 30ans), évaluée à environ 5/100000/an alors que leur incidence était de 1.09/100000/an en 1973 [Yao et al. 2008]. Cette augmentation de l'incidence peut être expliquée par la plus grande utilisation des examens d'imagerie que ce soit dans le cadre des TNE pulmonaires que des TNE digestives.

2. Terminologie et classifications : différenciation, grade et stade

Des études ont été consacrées à la classification des TNE en fonction du site du primitif et de leur origine embryonnaire.

a. TNE pulmonaires

Les TNE pulmonaires proviennent de la muqueuse bronchique et sont donc considérées comme des dérivés de l'intestin antérieur. C'est également le cas des TNE d'origine thymique et laryngée. La classification OMS de 2015 les distingue en tumeur bien

différenciée (carcinoïde typique et atypique) et en tumeurs peu différenciées (carcinomes neuroendocrines à grandes cellules et petites cellules) (tableau 10). Les tumeurs carcinoïdes pulmonaires typiques (TC) et atypiques (AC), représentent respectivement la deuxième catégorie de TNE d'origine bronchique (25-30% dans les études) [Gustafsson et al. 2008; Kulke et Mayer. 1999], et comptent pour 1 à 2% de toutes les tumeurs du poumon [Bertino et al. 2009]. Elles sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, ont tendance à se produire entre la 4ème et la 6ème décennie de la vie [Hassan et al. 2008; Faggiano et al. 2012] et représentent la tumeur primitive du poumon la plus répandue chez les enfants et les adolescents [Dishop et Kuruvilla. 2008]. La majorité des tumeurs carcinoïdes pulmonaires typiques et atypiques se produisent chez des non-fumeurs ou fumeurs légers [Hassan et al. 2008] et le rapport entre les TC et les AC est d'environ 10: 1 [Hilal et al. 2018]

Histologie	Differentiation	Index mitotique (mitoses par champ (2 mm ²))et nécrose
Tumeur carcinoïde typique	Bien différenciée	<2
Tumeur carcinoïde atypique	Bien différenciée	2-10
Carcinomes neuroendocrines à grandes et petites cellules	Peu différenciée	≥11

Tableau 10 : Classification histologique de l'OMS 2015 des TNE pulmonaires selon [Travis et al. 2015]

Concernant la classification TNM des TNE pulmonaires, la classification TNE du cancer du poumon non à petites cellules est appliquée (7ème édition du système de classification TNM) [Cattoni et al. 2018].

b. TNE digestives gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP)

Ces tumeurs proviennent de cellules neuroendocrines présentes tout le long du tube digestif. Elles peuvent être divisées selon leur origine embryologique [Scoazec et Couvelard. 2011]. Les tumeurs provenant de l'intestin antérieur comprennent les TNE de l'œsophage, du duodénum, du pancréas et du jéjunum proximal. Les tumeurs provenant de l'intestin moyen incluent les TNE du jéjunum distal, de l'iléon, de l'appendice et du colon droit. Les tumeurs de l'intestin postérieur comprennent les TNE du côlon transverse et gauche et du rectum.

Les TNE-GEP représentent le deuxième cancer digestif en termes de prévalence [Yao et al. 2008]. Les primitifs les plus couramment retrouvés sont les suivants : intestin grêle

(30.8%), le rectum (26.3%), le côlon (17.6%), le pancréas (12.1%) et l'appendice (5.7%) sont les sites de TNE primaires les plus courants dans le tube digestif [Frilling et al. 2012]. Les femmes semblent être plus susceptibles de développer des TNE de l'estomac, de l'appendice ou du caecum, alors que les hommes semblent plus volontiers présenter des TNE du duodénum, du jéjunum/iléon et du rectum [Yao et al. 2008]. Aucun facteur de risque environnemental n'a été identifié à ce jour [Cives et al. 2018]. Selon la base de données du registre américain SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results program), 53% des patients atteints d'une TNE présente une maladie localisée, 20% ont une maladie locorégionale et 27% ont des métastases à distance au moment du diagnostic [Dasari et al. 2017].

La classification des TNE du pancréas est représentée dans le tableau 11. Elle a été mise à jour en 2017 et individualisait les TNE bien différenciée de grade 3 avec un Ki-67>20% entité jusqu'alors non reconnue par la classification OMS. En 2019, la classification des TNE digestives (hors pancréas) devrait être calquée sur la classification des TNE pancréatiques [d'après la présentation de Perren et al. ENETS 2019] permettant l'harmonisation de la classification à l'ensemble des TNE GEP.

Histologie	Grade	Index mitotique (mitoses par champ (2 mm ²))	Ki67 (%)
Tumeur neuroendocrine bien différenciées	G1	<2	<3
	G2	2-20	3-20
	G3	>20	>20
Carcinomes neuroendocrines peu différenciés	G3	>20	>20

Tableau 11 : classification des TNE pancréatiques de l'OMS 2017 selon Inzani et al. [Inzani et al. 2018]

Concernant les classifications TNM des TNE GEP, deux classifications existent actuellement : les classifications TNM proposée par l'ENETS et celle proposée par l'UICC en 2017 (tableau 12 issu du TNCD d'hépto-gastro-entérologie ; <https://www.snfge.org/tncd>). La classification de l'UICC est celle utilisée dans notre centre actuellement.

TNM UICC 2017, 8 ^{ème} Edition, d'après [UICC 2017]						
	Estomac	Ampoule de Vater, Duodénum	Intestin grêle (jéjunum, iléon)	Pancréas	Appendice	Côlon-rectum
TX	Tumeur non évaluable					
T0	Pas de tumeur identifiable					
T1	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T≤1 cm (T duodénale) T≤1 cm et confinée au sphincter d'Oddi (T ampullaire)	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T limitée au pancréas*, <2 cm	T≤2 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a: <1 cm, T1b: 1-2 cm)
T2	T envahit musculuse ou T>1 cm	T envahit musculuse ou T>1 cm (T duodénale) T infiltre la sous-muqueuse ou la musculuse duodénale	T envahit musculuse ou T>1 cm	T limitée au pancréas*, 2-4 cm	T >2-4 cm	T envahit musculuse ou T>2 cm avec invasion de la muqueuse ou sous-muqueuse
T3	T envahit sous-séreuse	- T envahit pancréas ou tissu adipeux péripancréatique	T envahit la sous-séreuse (respecte la séreuse)	T limitée au pancréas*, >4 cm ; ou envahit duodénum ou cholédoque	T >4 cm ou T infiltre sous-séreuse ou mésoappendice	T envahit sous-séreuse
T4	T envahit le péritoine ou organes / structures adjacents	T envahit péritoine ou d'autres organes	T envahit la séreuse ou autres organes / structures adjacents	T envahit organes adjacents (estomac, rate, colon, surrénale) ou les gros vaisseaux (axe coeliaque ou artère mésentérique supérieure)	T perfore le péritoine ou infiltre organes adjacents (sauf tube adjacent)	T envahit péritoine ou organes / structures adjacents

Tableau 12 : classification TNM des TNE-GEP en fonction de leur localisation primitive présentée dans le TNCD d'hépto-gastro-entérologie ; <https://www.snfge.org/tncd>) adaptée de la classification UICC [Brierley et al. 2016]

3. Génétique

L'origine des TNE est le plus souvent sporadique mais peut s'intégrer dans 10% des cas dans un syndrome de prédisposition génétique [Scarpa et al. 2019] :

- La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) est responsable principalement de TNE duodéno-pancréatiques, gastriques, bronchiques et thymiques. Il s'y associe d'autres TE (principalement l'hyperparathyroïdie primaire et adénome hypophysaire) [Baudin et Ducreux. 2008, Thakker et al. 2012] et d'autres tumeurs non endocrines notamment des lipomes ;
- La maladie de Von Hippel Lindau (VHL) peut également être responsable de TNE pancréatiques. Les autres principales tumeurs sont l'hémangioblastome du système nerveux central, le carcinome rénal à cellule claires, d'autres tumeurs pancréatiques de type cystadénome séreux du pancréas et le phéochromocytome [Varshney et al. 2017. Baudin et Ducreux. 2008] ;
- La neurofibromatose de type 1 (NF1) plus rarement [Perren et al. 2006]. Elle peut également être responsable de phéochromocytomes ;
- La sclérose tubéreuse de Bourneville peut être rarement responsable de TNE pancréatiques non fonctionnelles ou fonctionnelles (insulinome et gastrinome) ;
- Les tumeurs carcinoïdes familiales de l'intestin grêle sont une entité rare définie par la présence chez au moins 2 apparentés du premier degré d'une TNE du grêle [De Mestier et al. 2017].

4. Présentation clinique et mode de découverte

Les TNE évoluent de façon très variable la plupart du temps lentement. Les circonstances de découverte sont diverses et dépendent du type, de la localisation de la tumeur primitive et du caractère sécrétant ou non de la tumeur. Elle peut donc se faire de plusieurs manières :

a. Syndrome tumoral

Le diagnostic de TNE peut se faire sur des manifestations en rapport avec les conséquences tumorales qui ne sont généralement pas spécifiques de la maladie. On peut donc retrouver des symptômes tels que douleurs abdominales, perte de poids, ictère dû à une obstruction biliaire ou à des métastases, ou encore des nausées et des vomissements [Mougey et Douglas. 2007]. Les TNE intestinales peuvent également se manifester par un saignement digestif, une occlusion. Les TNE pulmonaires pourront se révéler par des signes

respiratoires également peu spécifiques : hémoptysie, pneumopathie, toux, dyspnée [Travis et al. 2010].

Les TNE présentent le plus souvent une croissance lente. Les symptômes étant peu spécifiques et d'intensité souvent modérée, le diagnostic est souvent difficile et nécessite la réalisation d'investigations spécifiques à chaque localisation (examens d'imagerie et/ou d'endoscopie) rendant parfois le diagnostic difficile et surtout le retardant [Oronsky et al. 2017]. Ainsi, le diagnostic des TNE se fait souvent au stade métastatique. Dans les TNE-GEP non fonctionnelle, 40% des TNE sont déjà métastatiques au moment du diagnostic [Matthews et al. 2010].

b. Syndrome sécrétant

Les TNE sont découvertes dans le cadre d'un syndrome sécrétant dans environ 20 % des cas [Verbeek et al. 2016]. Il existe au moins 13 cellules neuroendocrines intestinales qui produisent toutes divers peptides ou amines bioactifs, notamment la sérotonine, la somatostatine, l'histamine et la gastrine. Ces produits de sécrétion sont stockés dans des vésicules, et les protéines de ces vésicules (par exemple, CgA) sont des marqueurs des cellules neuroendocrines [Modlin et al. 2008]. Les caractéristiques des syndromes sécrétants sont résumées dans le tableau 13.

Localisation	Hormones responsable	Manifestations cliniques	Dosage et test à envisager	NEM-1 (%)
<u>Intestin antérieur</u>	5-HTP, histamine	Flush atypique, bronchospasme	5HIAA urinaires/24H	10%
Poumon, thymus, estomac, duodénum + Pancréas (ci-dessous)	ACTH, CRH	Syndrome de Cushing paranéoplasique	Cortisol libre urinaire/24H Freinage minute Cortisol salivaire Minuit ± cycle cortisol ACTH, freinage fort, test CRH, test Minirin	
<u>Intestin moyen</u>	Sérotonine, tachykinines, prostaglandines, bradykinine	Occlusion intestinale, SC (flush typique, wheezing, diarrhée)	5HIAA urinaires/24H	
<u>Jéjunum, iléon, colon droit</u>				
<u>Pancréas</u>				
Insulinome	Insuline et proinsuline	Triade de Whipple (hypoglycémies organiques)	Glycémie, insuline, peptide C ± épreuve de jeun	5-10%
Gastrinome*	Gastrine	Syndrome de Zollinger-Ellison (ulcère, douleur épigastrique et diarrhée)	Gastrine	25%
Vipome	VIP	Diarrhées hydriques profuses, hypokaliémie, achlorhydrie	VIP	10%
Glucagonome	Glucagon	Erythème nécrolytique migrant, diabète, cachexie	Glucagon	5-17%
Somatostatine	Somatostatine	Diabète, stéatorrhée	Somatostatine,	5-20%
Autres	GHRH, PTHrp, Autres	Acromégalie, hypercalcémie,	IGF1± HGPO Bilan phosphocalcique, PTHrp	
PPome	Polypeptide pancréatique	Diabète ? [Maxwell et al 2014]	Polypeptide pancréatique	

Tableau 13 : Principaux syndromes sécrétants retrouvés dans les TNE en fonction de leur localisation (adapté de [Verbeek et al 2016 ; Mougey et al. 2007] 5-HTP: 5-hydroxytryptophane; VIP, vasoactive intestinal peptide; GHRH, growth hormone releasing hormone ; *gastrinome d'origine pancréatique et duodénale

c. Autres modes de découverte

Les TNE peuvent être découverte d'autre manière : de façon fortuite à l'occasion d'une imagerie (radiographie standard, scanner, échographie), lors d'une intervention chirurgicale effectuée pour une toute autre affection (tout particulièrement dans le cadre des TNE appendiculaire où le diagnostic est quasiment constamment post-opératoire), ou lors d'une endoscopie (FOGD, colonoscopie).

Les TNE peuvent également être dépistées de manière systématique tout particulièrement dans le cadre du suivi des patients atteint d'une NEM1. Les modalités de dépistage suivent les recommandations de l'Endocrine Society [Thakker et al. 2012].

5. Explorations biologiques

Les biomarqueurs neuroendocriniens peuvent être divisés en deux «catégories», à savoir les biomarqueurs spécifiques et non spécifiques [Sansone et al. 2019], le premier étant produit par des TNE fonctionnelles et sont donc spécifiques de chaque syndrome sécrétant (cf tableau 13). Les marqueurs non spécifiques sont quant à eux produit par la plupart des TNE.

La chromogranine A (CgA) est une glycoprotéine sécrétée par les cellules neuroendocrines. Ses performances diagnostiques sont variables en fonction des études avec des sensibilités allant de 68% à 92% et des spécificités de 67% à 86% pour le diagnostic des tumeurs [Seregni et al. 2001 ; Goebel et al. 1999]. La sensibilité de la CgA pour le diagnostic de TNE n'est correcte que pour les tumeurs déjà évoluées. La CgA n'est pas toujours fiable en pratique clinique et son interprétation doit être prudente car de nombreuses sources de faux positifs existent. On peut donc retrouver une augmentation de la chromogranine A d'origine iatrogène notamment avec les inhibiteurs de la pompe à protons, mais aussi en lien avec de nombreuses autres affections oncologiques et enfin des pathologies non oncologiques telles que l'insuffisance rénale chronique, les causes d'hypergastrinémie (gastrite atrophique fundique liée à une maladie de Biermer ou à une infection à *Helicobacter pylori*) [Vezzosi et al. 2011]. Les taux sériques de chromogranine A peuvent être variables dans les TNE en fonction de la localisation du primitif et seront plus élevées en cas de TNE

bien différenciée [Arnold et al. 2008], ayant une masse tumorale importante [Nobels et al. 1997 ; Goebel et al. 1999]. La CgA est également utilisée dans de nombreuses études comme marqueur de récurrence de TNE en cas de réascension durant le suivi [Gut et al. 2016]. Il peut également exister un intérêt pronostique. Dans l'étude de Janson et al., une concentration en CgA supérieure à 5 000 mg/L était un facteur prédictif indépendant d'une survie globale (SG) plus courte chez les patients atteints d'une TNE de l'intestin moyen [Janson et al. 1997]. Enfin elle peut être utilisée comme marqueur de réponse thérapeutique. Dans les essais thérapeutiques, une réduction de plus de 50% (ou au moins de 25%) de la CgA est considérée comme significative [Janson et al. 1997 ; Kulke et al. 2007 ; Yao et al. 2008]. Le rôle de la CgA demeure cependant controversé en termes de prise de décision clinique. En effet, les «réponses» biochimiques de la CgA au traitement ne sont pas forcément concordantes avec les réponses observées en imagerie [Oberg et al. 2015]. Ainsi, bien qu'il s'agisse d'un biomarqueur utile pour les TNE dans ces situations, l'évaluation initiale et le suivi d'un patient ne doit pas être basée sur l'étude de ce seul biomarqueur, car des informations supplémentaires peuvent facilement être obtenues notamment par les différentes techniques d'imagerie disponibles.

La NSE (neuron-spécific enolase) a montré des sensibilités variables (43% à 100%) et une faible spécificité (65%) en tant que marqueur sérique des TNE [Seregini et al. 2001 ; Nobels et al. 1997]. Son intérêt réside avant tout dans la prise en charge des CNE peu différenciés.

6. Explorations morphologiques

Pour étudier les TNE, plusieurs méthodes d'imageries conventionnelles sont disponibles : la TDM, l'IRM, l'échographie et l'échoendoscopie (EE).

La TDM constitue souvent la première étude d'imagerie chez un patient présentant une suspicion de TNE. Les TNE et leurs métastases sont généralement très rehaussées après injection de produit de contraste iodé (PDC) et sont mieux visibles dans la phase artérielle d'un scanner à trois phases [Bushnell et al. 2011]. Dans le diagnostic des TNE, la sensibilité moyenne d'un TDM est de 73% [Sundin et al. 2009]. Cette modalité est également utile lorsque le site de la tumeur primaire est inconnu. La TDM présentent également de bonnes

performances pour la détection des métastases de TNE avec une sensibilité de 80% pour les métastases hépatiques et de 75% pour les métastases extrahépatiques [Sundin et al. 2009; Chiti et al. 1998].

L'IRM est la meilleure imagerie conventionnelle pour la détection des métastases hépatiques dans les TNE. Une étude comparant l'IRM, le scanner et l'imagerie standard basée sur la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octreoscan®) retrouvait des sensibilités de 95%, 78% et 49.3% pour l'IRM, la TDM et l'Octreoscan® respectivement dans la détection des métastases hépatiques [Dromain et al. 2005].

L'échographie a pour rôle principal la détection des métastases hépatiques et l'estimation de la charge tumorale hépatique totale. Cette technique présente les avantages d'être disponible de manière quasi universelle, d'être peu coûteuse et non irradiante. [Maxwell et al. 2015].

La localisation tumorale est essentielle dans la mesure où la chirurgie reste le traitement optimal en cas de maladie non métastatique. Ainsi, en fonction de la localisation du primitif, d'autres explorations vont pouvoir être utiles. L'investigation par imagerie de première intention chez la plupart des patients suspects de TNE bronchiques est la radiographie thoracique, qui est anormale chez 90% des patients, même si le scanner ou l'IRM sont plus sensibles et la fibroscopie bronchique offre l'opportunité d'une biopsie [Oronsky et al. 2017]. L'endoscopie gastro-intestinale est la procédure de choix pour le diagnostic des TNE gastriques et coliques. Aux premiers stades, les tumeurs de l'intestin grêle, en particulier, sont difficiles à détecter car elles sont généralement petites et confinées à la paroi intestinale. L'entéroscanner avec entéroclyse est performant pour le diagnostic des TNE avec une sensibilité par patient de 86 % et une spécificité de 100% pour des tumeurs de petite taille [Soyer et al. 2013]. Pour les TNE pancréatiques (pTNE), leur particularité est de pouvoir être classées en tumeurs fonctionnelles ou non fonctionnelles. Les pTNE non fonctionnelles, généralement de plusieurs centimètres ne posent pas de problématiques de détection. Les pTNE fonctionnelles sont généralement petites et peuvent donc être difficiles à détecter. Une approche multimodale peut alors être nécessaire pour faire leur diagnostic [Tamm et al. 2016]. La TDM et l'IRM peuvent être utilisées pour détecter les pTNE avec des bonnes performances diagnostiques (sensibilité et spécificité de 73% et 96% pour le TDM et de 93% et 88% pour l'IRM respectivement. L'échoendoscopie (EE) présente un taux de détection moyen des TNE de 90% [Sundin et al. 2009]. Les principales limites de l'EE sont le fait qu'elle dépend de la compétence et de l'expérience de l'opérateur, nécessite une sédation

et que la technique est relativement invasive [Zimmer et al. 2000]. L'EE est également particulièrement utile pour les gastrinomes car la majorité d'entre eux est située dans le duodénum, région mal évaluée à la fois par le TDM et l'IRM [Zimmer et al. 2000].

7. Facteurs pronostiques

De nombreuses études se sont intéressées au pronostic des TNE, dépendant de nombreux facteurs.

Le degré de différenciation est un facteur pronostic majeur. Le pronostic des CNE demeure actuellement très péjoratif avec une survie médiane tous sites confondus allant de 11 à 17 mois [Sorbye et al. 2014; Walter et al. 2015; Heetfeld et al. 2015] contrairement aux TNE où, même en cas de maladie métastatique, le pronostic demeure meilleur. Par exemple dans l'étude de Hentic et al., il est montré une survie à 5 ans de 70% en cas de TNE bien différenciée métastatique versus 6% en cas de CNE métastatiques [Hentic et al. 2011].

Le grade est également un facteur pronostic majeur. Les tumeurs G1 sont considérées comme des maladies avec une meilleure survie à long terme même en cas de pathologie métastatique. A l'opposé, les TNE bien différenciées G3 (et à fortiori les CNE) sont des maladies agressives, avec des taux de survie à 5 ans compris entre 10% et 30% [Carideo et al. 2019]. Le Ki-67 est également un marqueur pronostique très utilisé en routine clinique. Le meilleur cut-off pour discriminer les patients de bon ou de mauvais pronostic ne suit cependant pas toujours les cut-off de grade des classifications anatomopathologiques (>2% et >20% pour les TNE G2 et G3 respectivement). Ainsi, une étude récente portant sur 84 patients atteint d'une pTNE montrait qu'en analyse ROC, un Ki-67 > 5% avait la meilleure valeur prédictive positive de survie à 5 ans (76.7%) avec un hazard ratio de 44.7, alors que ce dernier n'était que de 8.14 lorsque le seuil du Ki-67 était de 2% [Gao et al. 2019].

Le stade des TNE selon la classification TNM de l'UICC est un facteur pronostique important. Dans l'étude de Panzuto et al. enrolant 151 patients atteint d'une TNE/CNE, la survie à 5 ans des patients présentant une TNE stade I, II, III et IV était de 96.1%, 77%, 73.3% et 50.1% respectivement, toutes différenciations confondues. [Panzutto et al. 2005].

L'origine primitive de la TNE est également importante avec un pronostic plus péjoratif pour les TNE issus du pancréas par rapport aux TNE intestinales. Dans l'étude de

Panzuto et al., la survie à 5 ans était de 62% pour les pTNE versus vs 89.9% pour les TNE gastro-intestinales [Panzutto et al. 2005].

D'autres facteurs pronostiques plus spécifiques, fonction de la localisation primitive peuvent être présents mais ne seront pas détaillés dans ce travail.

8. Hétérogénéité des TNE

Les TNE sont un groupe de tumeurs particulièrement hétérogènes. Selon Pedraza-Arevalo et al., l'hétérogénéité tumorale n'est pas la résultante d'un seul facteur mais peut être qualifiée de « multicouche » dont les principaux niveaux sont : la localisation du primitif, les caractéristiques cliniques, histologiques, le caractère fonctionnel ou non, le type de cellule neuroendocrines dont est dérivé la TNE, les voies de signalisation impliquées et enfin le terrain génétique [Pedraza-Arevalo et al. 2018]. L'ensemble de ces paramètres implique donc des efforts importants pour mieux comprendre l'hétérogénéité tumorale mais est aussi une opportunité de développer une médecine personnalisée.

Chez un même patient, l'hétérogénéité des TNE se manifeste également dans le cadre de l'hétérogénéité intermétastatique (entre les lésions primitives et métastatiques). Plusieurs études ont en effet pu montrer que les caractéristiques histologiques des TNE peuvent varier en fonction les lésions au sein d'un même patient. Dans une étude récente, Walter et al. se sont intéressés à l'hétérogénéité intermétastatique génétique chez 5 patients présentant une TNE intestinales. Les lésions primitives et métastatiques des TNE présentaient un degré d'hétérogénéité intermétastatique important [Walter et al. 2018]. L'hétérogénéité métastatique est également illustrée par le concept que le Ki-67 peut varier au cours de l'évolution de la maladie. Dans l'étude de Shi et al., parmi une population de 182 patients avec une TNE-GEP métastatique, l'indice Ki-67% a pu être évaluée sur plusieurs échantillons chez 30 patients sélectionnés : tumeur primitive versus métastase (24 patients) ou au cours de l'évolution de la maladie (6 patients). Des variations du Ki-67 étaient détectées chez 53,3% des patients, dont 40% avaient un Ki-67 plus élevés et 13,3% un taux plus bas. L'analyse de survie de Kaplan-Meier montrait que le groupe avec la variabilité Ki-67 avait une SG plus courte ($p = 0.0297$) [Shi et al. 2018]. Ces études montrent donc l'importance de prendre en

considération l'hétérogénéité intermétastatique comme facteur potentiellement pronostique dans les TNE.

9. Prise en charge thérapeutique

Les TNE représentent un groupe de tumeurs hétérogènes nécessitant des soins multidisciplinaires, comprenant des oncologues médicaux et des radio-oncologues, des médecins nucléaires, des chirurgiens, des pathologistes, des endocrinologues, des radiologues interventionnels et éventuellement des pneumologues et des gastro-entérologues. La prise en charge thérapeutique des TNE est un domaine très vaste, faisant appel à un arsenal thérapeutique conséquent. Nous ne développerons ici que la prise en charge des TNE GEP bien différenciées.

a. Chirurgie

Le traitement repose sur une chirurgie à visée curative, si possible. Cependant, si la chirurgie est impossible en raison de l'étendue et de la propagation de la maladie, une prise en charge médicale sera alors nécessaire [Oronsky et al. 2017]. La chirurgie peut être cependant indiquée pour réduire la charge tumorale (debulking) ou aider à contrôler un éventuel syndrome sécrétant. Enfin, en cas de métastase isolée, la métastasectomie complète, en particulier en présence de lésion hépatique peut être préconisée.

b. Traitement locorégionaux

En cas de lésions hépatiques métastatiques, comme la majorité d'entre elles sont hypervasculaires, des procédures hépatiques dirigées incluant les traitements ablatifs, l'embolisation transartérielle, la chimioembolisation transartérielle et la radiothérapie interne sélective avec des microsphères d'⁹⁰Yttrium [Harring et al. 2011] sont envisageables.

c. Traitement systémiques

En cas de maladie disséminée, les options thérapeutiques approuvées sont nombreuses et incluent les analogues de la somatostatine, la radiothérapie interne vectorisée

(RIV), l'interféron à faible dose, l'évérolimus, le sunitinib, le bevacizumab et les chimiothérapies cytotoxiques.

Analogues de la somatostatine

Actuellement, 2 analogues de la somatostatine ont été approuvés dans la prise en charge des TNE métastatiques : l'octreotide LP 30mg et le lanreotide LP 120mg. Ils ont initialement été utilisés pour le traitement des syndromes sécrétoires mais leur action anti-proliférative [Theodoropoulou et al. 2013] a été validée plus récemment dans 2 grands essais randomisés contrôlés [PROMID pour l'octreotide LP [Rinke et al. 2009] et CLARINET pour le lanreotide LP [Caplin et al. 2014]]. Les 85 patients inclus dans l'étude PROMID étaient de primitif du « midgut » ou inconnu avec un syndrome sécrétant dans 39% des cas et il s'agissait de TNE G1 dans 95% des cas. La médiane de SSP (SSP) dans l'étude PROMID était de 14,3 mois dans le groupe octreotide LP 30mg versus 6 mois dans le groupe placebo (HR=0.34 IC95%[0.2-0.59] ; p=0.000072). L'étude CLARINET portait sur 204 patients dont les primitifs étaient plus variables (pancréas (44%), iléon (36%), autres (7%) et inconnu (13%)). Elle comportait 70 % de TNE G1 et 30% de TNE G2. Les patients présentaient une maladie stable dans 95% des cas. La médiane de SSP dans l'étude CLARINET était non atteinte dans le groupe lanreotide LP 120mg et de 18 mois dans le groupe placebo (HR=0.47 IC95%[0.3-0.73] ; p=0.0002) Les deux molécules ont donc une AMM dans la prise en charge des TNE.

- lanreotide LP 120mg : traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes (posologies 60, 90 et 120 mg) ; traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-entéro-pancréatiques non résécables de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index Ki-67 $\leq 10\%$, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur (posologie 120 mg)
- octreotide LP 30mg : traitement des patients avec des symptômes associés aux TE gastro-entéro-pancréatiques fonctionnelles, par exemple les tumeurs carcinoïdes avec signe(s) clinique(s) d'un SC (posologies 10, 20 et 30 mg) ; traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus (posologie 30 mg)

Le pasiréotide est un analogue développé plus récemment qui possède la capacité de lier les sous-types sst 1, 2, 3 et 5 du SSSTR, ce qui lui confère des propriétés uniques par rapport aux analogues déjà existants. Il présente une AMM dans la prise en charge des tumeurs hypophysaires (maladie de Cushing et acromégalie). Une étude préliminaire avait confirmé le rôle du pasiréotide dans le traitement des patients atteints d'un syndrome carcinoïde métastatique réfractaire aux AS conventionnels [Kvols et al. 2012]. Malheureusement, une étude de phase III a montré que le pasiréotide LP et l'octréotide LP à forte dose avait une efficacité similaire chez les patients présentant une TNE fonctionnelle et des symptômes mal contrôlés par les doses habituelles d'AS disponibles [Wolin et al. 2015 ; Vitale et al. 2018].

Radiothérapie interne vectorisée (RIV)

Le succès de la SRS dans la prise en charge diagnostique chez les patients atteints de TNE a conduit à l'idée d'utiliser des AS radiomarqués pour leur traitement. Cette stratégie a été principalement développée pour deux émetteurs bêta: l'Yttrium 90 couplé au Tyr3-octréotide (⁹⁰Y-DOTATOC) et le Lutetium 177 couplé à l'octréotate (¹⁷⁷Lu-DOTATATE). Dans l'étude NETTER-1, les patients présentant une TNE de l'intestin moyen progressive sous traitement par analogue de la somatostatine de première ligne ont été randomisés pour recevoir 4 cures de 7.4 GBq (200mCi) de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE espacée de 8 semaines ou une double dose d'octréotide LP 60mg (double dose). La SSP à 20 mois était de 65.2% dans le groupe ¹⁷⁷Lu-DOTATATE versus 10.8% dans le groupe témoin [Strosberg et al. 2017]. La PRRT offre également des taux de réponse élevés dans les pTNE [Kwekkeboom et al. 2008 ; Ezziddin et al. 2014] et les TNE pulmonaires [Ianniello et al. 2016].

L'AMM européenne concerne le traitement des TNE-GEP inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez l'adulte. En France, le remboursement n'a pu être obtenu que pour les TNE « intestinales » inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2). Pour les TNE non intestinales notamment le pancréas, le service médical rendu a été jugé insuffisant, ce qui signifie qu'aucun remboursement n'est possible dans cette indication hors essai thérapeutique. Actuellement la période post-ATU vient de se terminer en août 2019 et l'utilisation de la RIV pour la prise en charge des TNE du pancréas n'est possible que dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Chimiothérapie

Etant donné leur faible taux de prolifération, les études portant sur l'efficacité des chimiothérapies dans les TNE de grade 1 ou 2 ont donné des réponses globalement médiocres [Hofland et al. 2019]. Les TNE bien différenciées de grade 3 semblent également être moins sensibles à la chimiothérapie conventionnelle [Heetfeld et al. 2015]. Cela contraste fortement avec les CNE de grade 3 très agressifs, où la chimiothérapie avec des schémas à base de sels de platine constitue la première ligne de traitement [Hofland et al. 2019]. Dans les pTNE de grade intermédiaire à élevé et présentant une progression rapide ou un volume tumoral important, des études ont cependant montré une efficacité de la chimiothérapie avec notamment des schémas basés sur le témozolomide $\pm$ capécitabine ou à base de streptozotocine [Hofland et al. 2019]. L'efficacité du témozolomide versus de l'association du témozolomide à la capécitabine pour le traitement des pTNE a été évaluée dans une étude de phase 2 randomisée. La thérapie combinée permettait une réponse objective et un taux de contrôle de la maladie de 33% et 82% respectivement, alors que la monothérapie par témozolomide permettait une réponse chez 28% et un contrôle des maladies chez 68% des sujets [Kunz et al. 2018].

Thérapies ciblées

L'analyse génétique des TNE a révélé que plusieurs mécanismes moléculaires clés responsables d'une prolifération tumorale. Deux voies de signalisation ont été ciblées avec une efficacité démontrée dans les TNE.

Premièrement, l'aspect hypervascularisé des TNE a permis de mettre en évidence le rôle du « vascular endothelial growth factor » (VEGF). L'inhibition de la signalisation du VEGF par l'inhibiteur de tyrosine kinase, le sunitinib, a par la suite montré qu'elle induisait le contrôle de la tumeur dans les pTNE progressives, mais pas dans les TNE intestinales ou pulmonaires [Kulke et al. 2008].

La deuxième voie de signalisation pouvant être ciblée dans les TNE est la voie mTOR. Des aberrations de la voie mTOR suggérant une augmentation du potentiel de signalisation ont été détectées dans des TNE pulmonaires, les pTNE et les TNE intestinales [Scarpa et al. 2019]. L'évérolimus, un inhibiteur de la mTOR a montré son efficacité dans la prise en charge des patients atteints d'un syndrome carcinoïde, en association à l'octréotide LP (essai

RADIANT-2) [Pavel et al. 2011], dans la prise en charge des pTNE (essai RADIANT-3) [Yao et al. 2011] et dans les TNE pulmonaire et gastro-intestinales non fonctionnelles (RADIANT-4) [Yao et al. 2016].

d. Recommandations de prise en charge des TNE et CNE métastatiques

Les recommandations de prise en charge en France sont celles du Thésaurus National de Cancerologie Digestive [TNCD ; <https://www.snfge.org/tncd>]. Les recommandations européennes sont celles de l'ENETS. Les principaux algorithmes de prise en charge des TNE (pancréatiques et intestinales) sont représentés dans les figures 7 et 8 [Pavel et al. 2016].

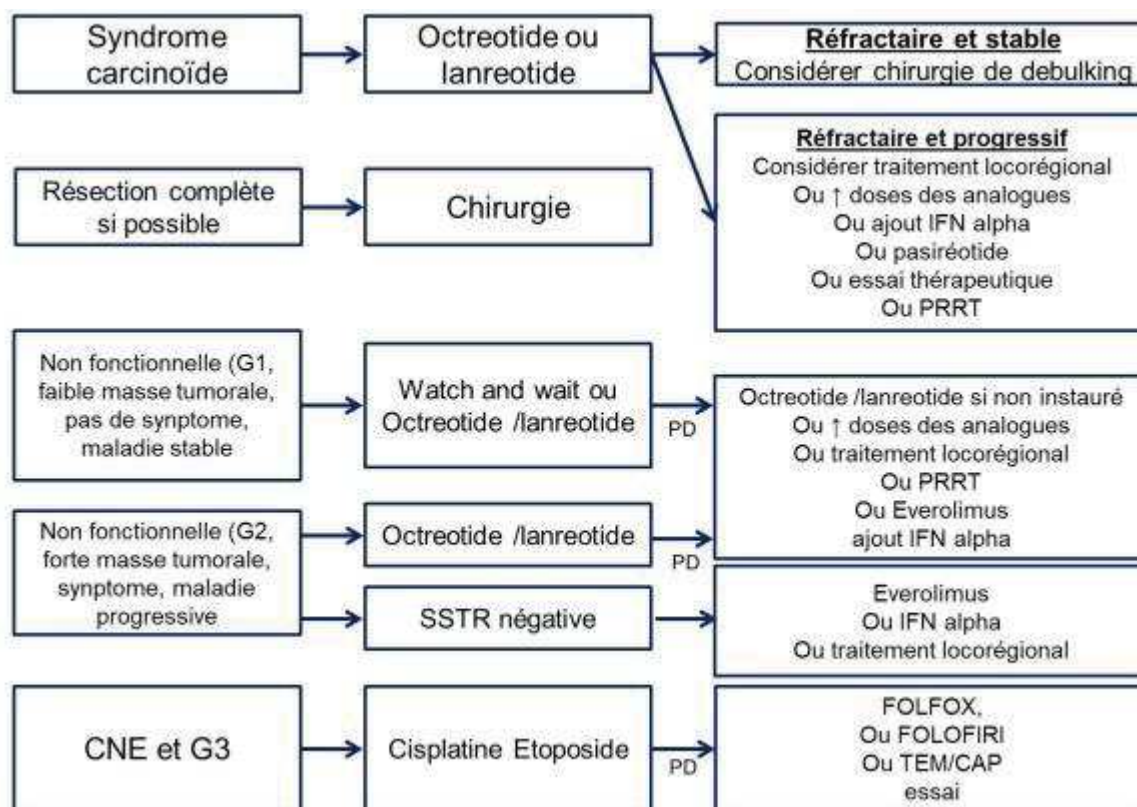


Figure 7 : Recommandations de prise en charge des TNE intestinales métastatiques
« PD : progressive disease » [adapté de Pavel et al. 2016]

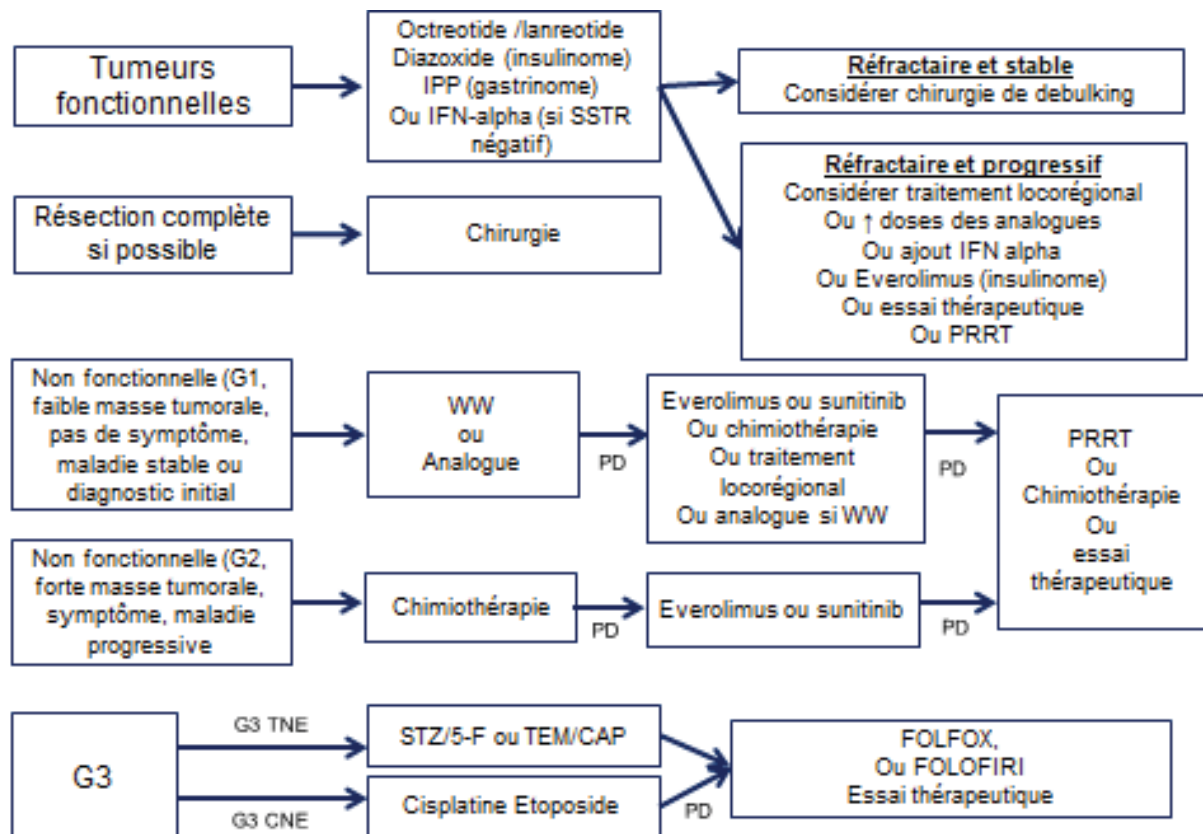


Figure 8 : Recommandations de prise en charge des TNE pancréatiques métastatiques
« PD : progressive disease » [adapté de Pavel et al. 2016]

10. Place de l'imagerie TEP pour la caractérisation des TNE

L'imagerie fonctionnelle occupe une place majeure dans la caractérisation des TNE. Trois types de radiotraceurs sont actuellement utilisés en routine clinique pour l'évaluation des TNE : le ^{18}F FDG, le ^{18}F DOPA et les ^{68}Ga -DOTApeptides.

a. Quel radiotraceur pour quel patient ? : Recommandations européennes

Les radiotraceurs disponibles en routine clinique dans le cadre du bilan des TNE présentent différents intérêts. Il n'est cependant pas toujours possible, pour des raisons de coût, de disponibilité mais aussi de radioprotection (pas de multiplication d'examens TEP au ^{18}F FDG au ^{18}F DOPA et au ^{68}Ga -DOTApeptides non justifiés au diagnostic et au cours du

suivi). Dans le cadre de la prise en charge initiale d'une TNE, les recommandations proposent des orientations suivantes quant à la place de chaque radiotraceur (I, II ou III) en fonction du site primitif des TNE (tableau 14) [Bozkurt et al. 2017]. Nous évoquerons donc dans le détail l'intérêt de ces 3 radiotraceurs.

	¹⁸ FDG-TEP/TDM	¹⁸ FDOPA-TEP/TDM	TEP/TDM au ⁶⁸ Ga-DOTA peptides
Intestin antérieur	1	Non indiqué	1
Intestin moyen	2	1	1
Intestin postérieur	1	2	2
Origine inconnu	1 Si CNE ou TNE de haut grade avec comportement agressif Et éventuellement les autres tumeurs malignes non TNE	1 Si intestin moyen suspecté	1 Si intestin antérieur suspecté

Tableau 14 : Orientations quant à la place de chaque radiotraceur (I, II ou III) en fonction du site primitif des TNE adapté de Bozkurt et al. [Bozkurt et al. 2017]

b. ¹⁸FDG-TEP/TDM

La ¹⁸FDG-TEP/TDM a traditionnellement été considérée comme jouant un rôle limité dans l'évaluation des TNE, en particulier dans le diagnostic et la stadification. Ceci est dû au fait que les TNE bien différenciées ont le plus souvent une croissance lente et captent peu le ¹⁸FDG. Cependant, les tumeurs dédifférenciées montrent une captation importante du ¹⁸FDG et il a été démontré que le niveau de captation du ¹⁸FDG était corrélé à l'index de prolifération Ki-67. La ¹⁸FDG-TEP/TDM trouve ainsi sa place en première intention en cas de CNE peu différenciés. Elle trouve également sa place dans le bilan des TNE bien différenciées à Ki-67 élevé (Ki-67 > 10 %) [Abgral et al. 2010 ; Garin et al. 2009]. Dans l'étude d'Abgral et al. [Abgral et al. 2010], il a été montré que la ¹⁸FDG-TEP/TDM avait de meilleures performances que la SRS avec une sensibilité de 77% (vs 43%) dans la détection des lésions chez les patients atteints d'une TNE métastatique à Ki-67 élevé (Ki-67 > 10 %). En cas de TNE de grade 1 ou de grade 2 faible (Ki-67 < 10 %), la ¹⁸FDG-TEP/TDM est habituellement peu informative, en particulier pour les TNE dérivant de l'intestin moyen (iléon et jéjunum distal) [Montravers et al.]. L'étude de Belhocine et al. retrouvait une faible

sensibilité de 57% pour la détection de tumeurs carcinoïdes bien différenciées [Belhocine et al. 2002].

Au cours du processus de dédifférenciation, les TNE perdent leur capacité à fixer les analogues de la somatostatine et ont tendance à montrer une fixation accrue du ^{18}F FDG. Ce phénomène a été appelé « flip flop » et est également connue dans d'autres pathologies tumorales. On pourra citer dans le cadre des tumeurs endocriniennes que ce phénomène est connue dans les cancers réfractaires de la thyroïde où la captation de l'iode est perdue au profit d'une captation du ^{18}F FDG [Duarte et al. 2018]. Dans une étude prospective de Garin et al., qui incluait 38 patients atteints d'une TNE métastatique, la présence d'une SRS négative et d'une ^{18}F FDG-TEP/TDM positive, était corrélée à un pronostic péjoratif avec une valeur prédictive positive de 93% pour une progression précoce (<6 mois) de la maladie [Garin et al. 2009].

Indirectement, du fait de sa capacité à identifier les TNE agressives, la ^{18}F FDG-TEP/TDM peut jouer un rôle dans l'identification des patients qui devrait bénéficier d'une thérapeutique plus agressive de type d'une chimiothérapie systémique par rapport à des traitements de type analogues de la somatostatine [Kuruva et al.].

c. ^{18}F DOPA-TEP/TDM

La ^{18}F DOPA-TEP/TDM est très performante pour la détection des TNE de bas grades issues de l'intestin moyen et est supérieure à la SRS dans cette indication [Balogova et al. 2013]. Elle est donc indiquée dans le diagnostic et le suivi des TNE de l'intestin moyen. Elle a également comme intérêt de détecter des TNE de primitif inconnu. L'étude de Imperiale et al., portant sur 27 patients avec une SRS et une imagerie conventionnelle négatives, montrait que la ^{18}F DOPA-TEP/TDM détectait le primitif chez 12 patients [Imperiale et al. 2014]. Dans les TNE d'autres origines, la ^{18}F DOPA-TEP/TDM n'est cependant pas aussi performante pour la détection des TNE issues de l'intestin antérieur (duodénopancréatique, jéjunum proximal) où la SRS lui est supérieure [Montravers et al. 2006]. Une étude présentée au congrès de l'ENETS 2019 s'est également intéressée à la valeur pronostique de la ^{18}F DOPA-TEP/TDM dans les TNE grêliques métastatiques. L'étude portait sur 157 patients. Un $\text{TM/LM} > 5.8$ était associée à une survie médiane plus courte (66 mois versus non atteinte) par rapport à un $\text{TM/LM} < 5.8$ ($p=0.007$). En analyse multivariée, après ajustement sur le Ki-

67 et le nombre d'organes métastatiques, on retrouvait l'âge (OR=2.95) et le TLR>5.8 (OR=8.09) comme facteur pronostique [De Mestier et al. 2019].

Les indications détaillées de la ^{18}F DOPA-TEP/TDM selon les recommandations européennes [Bozkurt et al. 2017] sont les suivantes :

- Indications diagnostiques :
 - Diagnostic et localisation des insulinomes dans le cas d'hyperinsulinisme chez les nourrissons et les enfants ;
- Bilan d'extension :
 - TNE bien différenciées du tube digestif ;
- Détection en cas de suspicion de récurrence ou maladie résiduelle ;
- TNE digestives lorsque la SRS est négative.

d. TEP/TDM aux ^{68}Ga -DOTApeptides

L'imagerie des récepteurs à la somatostatine trouve ses indications chez les patients présentant une TNE bien différenciée de grade G1 ou G2 selon la classification OMS. Le gold standard pour l'évaluation de l'expression des récepteurs à la somatostatine comportait jusqu'à récemment la réalisation d'une scintigraphie des récepteurs à la somatostatine à l' ^{111}In -pentétréotide (ou Octréoscan®) tendant donc à être remplacé par la TEP/TDM aux ^{68}Ga -DOTApeptides. De nombreuses études ont en effet montré des performances diagnostiques supérieures de la TEP/TDM aux ^{68}Ga -DOTApeptides par rapport à la TEMP/TDM à l'Octreoscan® [Buchmann et al. 2007 ; Krausz et al. 2010]. Une étude prospective incluant 84 patients atteints d'une TNE avait évalué les performances diagnostiques de la SRS versus la ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM. Le gold standard était basé sur les données morphologiques et histologiques disponibles ainsi que sur le suivi des patients. La ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM montrait des sensibilité, spécificité et efficacité diagnostique (ED) respectives de 97%, 92% et 96%, supérieures à celles de la SRS (52%, 92% et 58%) [Gabriel et al. 2007]. L'étude de Buchmann et al. a évalué 27 patients présentant une TNE ayant bénéficié d'une ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM et d'une SRS avec acquisition TEMP/TDM. L'étude a montré une supériorité de la ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM dans la détection de lésions secondaires de TNE au niveau pulmonaire et osseux [Buchmann et al. 2007]. Enfin, une méta-analyse récente portant sur 22 études et 2105 patients retrouvait une

sensibilité de 93% (IC95% [91-94]) et une spécificité de 96% (IC95% [95-98]) de la TEP/TDM aux ^{68}Ga -DOTApeptides avec une AUC (AUC) de 0.98 (IC95% [0.95-1.0]) en analyse ROC [Geijer et al. 2013].

Les résultats de ces différentes études ont permis la délivrance d'une AMM pour l'utilisation des agonistes radiomarqués au ^{68}Ga aux USA et dans plusieurs pays étrangers. En France, les examens ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM peuvent être réalisés dans le cadre d'une AMM délivrée le 23/03/2017.

Les indications actuelles pour proposition potentielle de réalisation d'une TEP/TDM aux ^{68}Ga -DOTApeptides rejoignent celle de la TEMP/TDM à l'Octréoscan® et peuvent être résumées de la manière suivante selon les recommandations européennes [Bozkurt et al. 2017]:

- Diagnostic et bilan d'extension:
 - o localiser les tumeurs primaires et détectez les sites de métastases (staging) ;
- Suivi des patients avec une TNE connue, pour la recherche d'une maladie résiduelle, d'une récurrence ou d'une progression (restaging) ;
- Pronostic:
 - o Déterminer la présence de récepteur à la somatostatine par l'utilisation de paramètres semi-quantitatifs en vue d'introduire un traitement par analogues froids de la somatostatine ;
- Décisions thérapeutiques
 - o Sélection des patients atteints d'une maladie métastatique pour éventuel traitement par RIV (^{177}Lu ou ^{90}Y) ;
- Surveiller la réponse au traitement (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie ou RIV).

11. Quantification tumorale en TEP/TDM aux ^{68}Ga -DOTApeptides : intérêts et limites actuelles

On remarquera donc que la TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTApeptides présente le champ d'indication le plus vaste dans la prise en charge des TNE bien différenciées G1/G2 en

dehors de quelques exceptions. En résumé, la ^{18}F -DOPA-TEP/TDM peut être utile dans le cadre des TNE de l'intestin moyen et la ^{18}F FDG-TEP/TDM trouvera surtout sa place en cas de TNE de G2 (Ki-67 >10%) ou en cas de comportement agressif. L'intérêt de la TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTApeptides a été exploré à tous les niveaux de prise en charge des TNE.

a. Caractérisation tumorale

Les TNE est un groupe de tumeurs hétérogènes. L'étude des paramètres quantitatifs est donc importante et doit donc se faire de manière exhaustive en fonction du site primitif, des caractéristiques anatomo-pathologiques du stade TNM.

Site tumoral

L'expression des récepteurs de la somatostatine est différente en fonction des sites tumoraux en termes de sous-récepteurs qui vont être exprimés. Il est important de noter que le degré d'expression des SSTR est également différent en fonction de la localisation du primitif tumoral.

Dans l'étude de Campana et al., le SUVmax des pTNE était significativement plus élevé que dans les TNE gastro-intestinales et les TNE pulmonaires (59.4 versus 26.5 ($p=0.006$) et 20.4 ($p=0.003$) respectivement). L'étude de Yu et al. retrouvait également des valeurs de SUVmax plus élevée dans les pTNE par rapport aux TNE gastro-intestinales (28.3 versus 17.9 ; $p<0.05$) [Yu et al. 2019]. Ces résultats sont validés par une approche moléculaire. Dans l'étude de O'Toole et al., il était retrouvé un taux plus élevé d'ARN messager des SSTR dans les pTNE que dans les TNE gastro-intestinales [O'Toole et al. 2006].

Caractéristiques anatomo-pathologiques

Plusieurs études se sont intéressées à la corrélation entre les caractéristiques anatomopathologiques des TNE (différenciation, grade, et Ki-67).

Dans une étude rétrospective comprenant 126 TNE GEP G1, G2 et G3, la corrélation entre le Ki-67 et le SUVmax obtenue en ^{68}Ga -DOTATATE-TEP/TDM était étudiée [Yu et al. 2019]. La différenciation des tumeurs G1, G2 et G3 n'était pas précisée dans l'analyse (TNE ou CNE). Le SUVmax était plus bas dans les TNE/CNE G3 (12.8 ± 12.3) que dans les TNE G1 et G2 (29.2 ± 28.6 et 26.0 ± 16.20 respectivement). Il existait une corrélation négative entre le

SUVmax et le Ki-67 ($r = -0.429$, $p < 0.01$). En utilisant le SUVmax pour différencier les TNE et les CNE, l'AUC était de 0.771 pour un cut-off de SUVmax de 11.25 (Se = 79.2%, Sp = 65.3%). [Yu et al. 2019]. Dans l'article de Partelli et al., en ^{68}Ga -DOTANOC-TEP/TDM la valeur médiane du SUVmax variait entre 31.5 et 53.5 dans les TNE pancréatiques G1 et G2 respectivement, alors qu'elle était de 16.5 dans le sous-groupe G3 [Partelli et al. 2014]. Ainsi, il existe une corrélation négative entre le SUVmax et les G1/G2 versus G3. Cependant, cette corrélation ne paraît pas évidente si on se limite aux TNE bien différenciées seules (G1 et G2), qui ont des chiffres de SUVmax sensiblement semblables.

b. Valeur pronostique

D'autres séries se sont intéressées à la valeur pronostique de la TEP/TDM aux ^{68}Ga -DOTApeptides chez les patients atteints d'une TNE bien différenciée (G1 ou G2). Ainsi, une étude rétrospective portait sur une population de pTNE explorée en ^{68}Ga -DOTANOC-TEP/TDM. Elle montrait un moins bon pronostic chez les patients présentant une pTNE avec un SUVmax inférieur à 37.8 (HR = 3.09, $p = 0.003$) [Ambrosini et al. 2010]. Par ailleurs, l'étude de Sharma et al. a comparé la valeur pronostique de la TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTANOC-TEP/TDM versus la ^{18}F FDG-TEP/TDM. Le cut-off de SUVmax était néanmoins plus bas que dans l'étude de Ambrosini et al., avec une valeur seuil de 14.5. Cependant l'étude portait sur une population plus hétérogène avec des pTNE ($n=10$) mais aussi des TNE pulmonaires ($n=9$) et gastro-intestinales ($n=18$), ce qui peut expliquer ce cut-off plus bas. En analyse multivariée, un SUVmax élevé mesuré en ^{68}Ga -DOTANOC-TEP/TDM était un facteur de bon pronostic indépendant chez les patients atteints d'une TNE bien différenciée ($p=0.026$). La valeur pronostique de l'examen s'avérait meilleure que celle de la ^{18}F FDG-TEP/TDM [Sharma et al. 2014]. Ainsi, ces deux études nous montrent qu'un SUVmax élevé peut être considéré comme un marqueur de bon pronostic de manière globale. Cependant, il est difficile de définir un cut-off notamment en fonction des sous-groupes de patients et probablement en fonction du site du primitif [Carideo et al. 2019].

c. Orientation de la prise de décision

En dehors du rôle habituel inhérent à tout examen d'imagerie, la TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTApeptides a également prouvé son impact sur la gestion clinique des TNE-GEP. En effet, une métaanalyse récente conduite sur 14 études a montré que les résultats de la ^{68}Ga -DOTApeptides entraînaient un changement de prise en charge dans 44% des cas, confirmant ainsi le rôle central de cette technique dans la gestion des patients ayant une TNE [Barrio et al. 2017]. Dans un exemple plus concret, l'étude d'Ambrosini et al. a ainsi évalué l'apport de la ^{68}Ga -DOTANOC-TEP/TDM sur la prise en charge thérapeutique de 90 patients ayant une TNE confirmée. L'impact sur la gestion des patients était par ordre de fréquence l'initiation ou le maintien d'un traitement par PRRT (n=27), l'initiation ou le maintien d'un traitement par AS (n=7), la révocation d'une chirurgie inutile (n=6) et l'arrêt du traitement par AS (n=2) [Ambrosini et al. 2010].

d. Valeur prédictive de réponse thérapeutique

L'utilité de la TEP/TDM aux ^{68}Ga -DOTApeptides a été évaluée pour prédire une réponse thérapeutique en cas de traitement par AS ou en cas de RIV.

Bien que la présence d'une expression des SSTR, mise en évidence en SRS ou en TEP/TDM aux ^{68}Ga -DOTApeptides, apparait comme une évidence pour la mise en place d'un traitement par AS, ce principe n'a pas été prouvé de manière définitif dans les essais cliniques. Une seule étude a rapporté une corrélation positive entre un SUVmax ou SUVmean de la lésion la plus fixante et la SSP à un traitement par octreotide LP. Dans cette étude, 30 patients avec une TNE bien différenciée iléale étaient inclus avant mise en place d'un traitement par octreotide LP. Un cut-off de SUVmax de 29.4 et de SUVmean de 20.3 permettait de séparer les patients avec une SSP longue SSP (69.0 semaines ; IC95% [9.8-128]) versus courte (26.0 semaines ; (IC95% [8.7-43.3]) en ^{68}Ga -DOTATATE-TEP/TDM. Malheureusement, l'analyse ROC avec le SUVmax comme prédicteur d'une progression versus d'une stabilité révélait une AUC de 0.647 avec une sensibilité et une spécificité de 75% et 64% respectivement. Les auteurs concluaient que malgré les informations prédictives de réponse thérapeutique apportées par la TEP, celle-ci n'était pas suffisante pour prédire à elle seule la réponse à un traitement [Koch et al. 2014].

Plusieurs études se sont intéressées à la valeur prédictive de la TEP/TDM aux ^{68}Ga -DOTApeptides en réponse thérapeutique à la RIV.

Dans une étude incluant 31 patients présentant une TNE de primitifs variés, l'intérêt de l'évolution du SUV lésionnel entre un ^{68}Ga -DOTATATE-TEP/TDM préthérapeutique et celui 3 mois après l'initiation du premier cycle de RIV était évalué. Deux paramètres étaient étudiés : SUVmax et rapport TSR. Le changement des paramètres SUV après RIV par rapport au niveau de référence (DeltaSUV) était calculé. L'évolution du TSR était discriminante : les 23/31 présentant une diminution du TSR avaient une SSP plus longue que les 8/31 présentant un TSR stable ou augmenté (SSP médiane non atteinte versus 6 mois, $p = 0.002$). L'évolution du SUVmax n'était pas discriminante ($p = 0.22$) [Haug et al. 2010].

Une autre étude rétrospective incluait 32 patients atteints de TNE-GEP métastatiques (12 pTNE, 20 TNE non pancréatiques) et traités par ^{177}Lu -octréotate. Un ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM était réalisé en préthérapeutique et 3 mois après le dernier cycle de RIV. Le SUVmax, SUVmean et les TLR (TM/Lm et Tm/Lm) étaient calculés et les valeurs moyennes de chaque paramètre par patient étaient également calculées. La réponse de chaque lésion était évaluée en fonction de la variation relative du MTV. Les valeurs initiales de SUVmax et de SUVmean montraient une corrélation médiocre ($p = 0.614$ et $p = 0.082$, respectivement) et les TLR une meilleure corrélation ($p = 0.002$ chacun) avec la réponse tumorale. Les auteurs concluaient que le TLR était le paramètre quantitatif qui prédisait le mieux la réponse à la RIV [Sabet et al. 2014].

Dans une autre étude récente rétrospective portant sur 55 patients présentant une TNE métastatique, quatre paramètres obtenus en ^{68}Ga -DOTATATE-TEP/TDM (SUVmax, SUVmax moyen par patient, TLR et TSR) étaient étudiés. Les résultats montraient qu'un SUVmax > 13 était prédictif d'une réponse objective avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 84% (AUC = 0.78) et qu'un SUVmax moyen $> 10,2$ permettait d'avoir une sensibilité de 80% et une spécificité de 83% (AUC=0.78). En terme de SSP, les résultats étaient différents car un SUVmax > 13 était significativement pronostique (SSP à 45.1 mois versus 19.9 mois, $p = 0.03$) au contraire du SUVmax moyen [Sharma et al. 2019]. Les rapports TLR et TSR n'étaient en revanche pas prédictifs d'une réponse thérapeutique. En terme d'évolution des paramètres durant le suivi, seul l'évolution du SUVmax moyen prédisait de façon significative la SSP (HR 1.01, IC95% [1.0-1.02], $p = 0.024$).

Ces études montrent donc qu'il existe une hétérogénéité importante dans la valeur pronostique des paramètres TEP statiques initiaux, et durant le suivi, avec une certaine discordance pour prédire la réponse à la RIV.

L'exploration de nouvelles approches en TEP au ^{68}Ga -DOTATATE-TEP/TDM, notamment l'utilisation d'acquisition dynamique permettant d'extraire des paramètres cinétiques de captation du traceur, pourrait ainsi apporter des informations supplémentaires sur le plan diagnostique, thérapeutique et pronostique.

CHAPITRE 3 : ETUDES

**I. ANALYSE MULTI-PARAMETRIQUE EN
¹⁸FDG-TEP/TDM DES INCIDENTALOMES
THYROÏDIENS**

L'apport de la quantification des ITf par l'utilisation du SUVmax apporte donc des performances assez décevantes. Nous avons donc mené un travail visant à explorer l'intérêt d'autres paramètres semi-quantitatifs dans l'évaluation des ITf. La partie préliminaire de ce travail s'est intéressée à la création d'une cohorte prospective de patients présentant un ITf et de faire l'état des lieux de cette entité dans notre département : prévalence, taux de malignité, performances du couple échographie + CPAF dans cette situation.

A. ETUDE PRELIMINAIRE : Prévalence et taux de malignité des ITf fixant au ¹⁸FDG-TEP/TDM : résultats d'une étude prospective

1. Rationnel

L'incidentalome thyroïdien (IT) est une lésion thyroïdienne découverte chez des patients subissant une imagerie pour un motif autre que thyroïdien. Dans une étude rétrospective, Steele et al. ont constaté que la prévalence de l'IT mise en évidence lors d'un échodoppler des troncs supra-aortiques variait de 9.4% à 27.0% [Steele et al. 2005]. En TDM cervicale et en imagerie par résonance magnétique (IRM), les études montrent une prévalence de l'IT proche de 16% [Yoon et al. 2008 ; Youserm et al. 1997]. L'utilisation routinière de la ¹⁸FDG-TEP/TDM en oncologie donne lieu à une imagerie du corps entier permettant de détecter des lésions inattendues. Les IT peuvent donc être découverts dans le cadre de cet examen et en fonction du pronostic du cancer sous-jacent, des explorations doivent être discutées. En ¹⁸FDG-TEP/TDM, l'IT peut apparaître sous la forme d'une hyperfixation focale de ¹⁸FDG (ITf) ou une hyperfixation diffuse (ITd) de l'ensemble du parenchyme thyroïdien. Une méta-analyse récente de 30 études, principalement rétrospectives, a révélé une prévalence de 1.6% et 2.1% pour les ITf et les ITd, respectivement [Soelberg et al. 2012]. Dans une autre méta-analyse, le taux de malignité de l'ITf atteignait 34.6% (IC95% [29.3-40.2]) [Bertagna et al. 2012]. Seules quelques études ont proposé un design prospectif pour étudier la prévalence et le taux de malignité des ITf dans les examens ¹⁸FDG-TEP/TDM [Ohba et al. 2010]. Dans la série Ohba et al., le taux de malignité avait été évalué chez une population sélectionnée de 1501 volontaires sains, d'âge moyen de 43.5 ± 9.7 ans [Ohba et al. 2010]. Cependant, à notre connaissance, aucune étude prospective n'a été réalisée sur une population non sélectionnée.

L'objectif de cette étude prospective était d'évaluer la prévalence des ITf dans une large population de patients adressés pour un ^{18}F FDG-TEP/TDM et d'évaluer le taux de malignité.

2. Matériels et méthodes

a. Population

De janvier 2013 à novembre 2014, nous avons examiné de manière prospective tous les patients consécutifs adressés dans le département de médecine nucléaire du CHRU de Brest pour la réalisation d'un ^{18}F FDG-TEP/TDM. Les patients présentant un antécédent de cancer thyroïdien connu étaient exclus de l'analyse.

L'ITf était défini comme la présence d'une hyperfixation focale thyroïdienne (unique ou multiple) plus élevée que l'absorption du parenchyme thyroïdien adjacent. Les patients présentant un ou plusieurs ITf étaient sélectionnés même si l'examen révélait également un ITd associé.

Les patients sélectionnés ont été invités à effectuer une échographie cervicale. Tous les patients qui consentaient à effectuer une US supplémentaire étaient inclus. Tous les patients ont été informés de l'objectif de l'étude et ont donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude.

b. Prise en charge de l'ITf

Les patients inclus ont été pris en charge conformément aux recommandations de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) et explorés au moyen d'une échographie ± cytoponction à l'aiguille (CPAF) [Wémean et al. 2011]. Sur la base des résultats des investigations, la prise en charge proposée aux patients était conforme aux recommandations actuelles et comportait plusieurs possibilités: abstention, surveillance de l'ITf (suivi clinique et/ou échographique ± répétition de la CPAF) ou indication chirurgicale.

c. Procédure d'imagerie

L'indication du ^{18}F FDG-TEP/TDM et les traitements oncologiques en cours étaient enregistrés. Les images ^{18}F FDG-TEP/TDM étaient acquises sur un système BiographTM mCT S64 (Siemens healthineers®, Erlangen, Allemagne). Les patients étaient à jeun 4 heures avant l'acquisition TEP et le taux de glucose sanguin devait être inférieur à 7 mmol/L avant l'injection d'environ 370 MBq (5 MBq/Kg) de ^{18}F FDG. Pour chaque ITf, le SUVmax était mesuré.

L'échographie cervicale était réalisée à l'aide d'un transducteur linéaire de 10 MHz sur un échographe Toshiba Xario SSA-666A, par un médecin expérimenté (10 ans) connaissant les résultats de la ^{18}F FDG-TEP/TDM afin de localiser l'ITf. Le parenchyme thyroïdien était étudié (taille, échogénicité et échostructure) et des signes d'une éventuelle thyroïdite étaient rapportés. Les nodules thyroïdiens étaient caractérisés selon les critères habituels (dimensions, échogénicité, échostructure, marges, présence ou non de macrocalcifications, microcalcifications et type de vascularisation: absence, périphérique ou à prédominance périphérique, centrale ou à prédominance centrale, diffuse). Les nodules étaient également classés selon 3 classifications: les critères de Kim [Kim et al. 2002], le score TIRADS [Russ et al. 2013] et le consensus de la Société Endocrinienne Française de 2011 [Wémeau et al. 2011].

d. Données cytologiques, histologiques et classification des ITf

Une CPAF était proposée pour toutes les ITf correspondant à un nodule thyroïdien de taille ≥ 7 mm, en accord avec le consensus de la SFE [Wémeau et al. 2011]. La CPAF a été réalisée avec une aiguille de 25G sous contrôle échographique par le même échographiste. Deux étalements minimums étaient réalisés. Un seul pathologiste expérimenté a effectué toutes les interprétations cytologiques et les résultats ont été délivrés selon la classification de Bethesda en 6 catégories habituelles (1 = non diagnostique; 2 = bénin; 3 = atypie / lésion folliculaire de signification indéterminée (AUS / FLUS); 4 = néoplasme folliculaire / suspicion de néoplasme folliculaire (FN / SFN); 5 = suspect de malignité, 6 = malin) [Theoharis et al. 2009].

Un pathologiste expérimenté effectuait l'analyse histologique de l'ITf en cas de chirurgie. En cas de pathologie maligne histologiquement prouvée, la stadification pTNM

selon la classification OMS 2009 était utilisée [Edge et al. 2010]. La prévalence de l'ITf dans l'ensemble de la population a été calculée. Le taux de malignité a été évalué sur la population de patients présentant un ITf et a été défini comme le nombre de cancers confirmés histologiquement ou cytologiquement (classe 6) par rapport au nombre total d'ITf bénéficiant d'une échographie ± CPAF.

Pour définir les caractéristiques de l'ITf malin et les comparer à l'ITf bénin, nous avons classé chaque ITf selon les données cytologiques et histologiques en «bénin» ou «malin». En l'absence de données histologiques, la classification a été effectuée selon les résultats cytologiques de la classification de Bethesda. Les nodules dont les cytologies étaient classées 2 étaient catégorisés comme « bénins » et les nodules classées 5 et 6 comme « malins », respectivement. Les cytologies de classes 1, 3, 4 ainsi que les nodules n'ayant pas été ponctionnés, ne permettant donc pas de conclure formellement sur le caractère bénin ou malin, ont été exclus.

e. Analyse statistique

Selon les recommandations de la SFE et les données de la littérature, nous avons comparé dans les groupes bénin ou malin :

- la présence ou non de facteurs de risque cliniques habituels de cancer de la thyroïde (âge > 65 ans, sexe masculin) ;
- les paramètres du ^{18}F FDG-TEP/TDM (SUVmax, SUVmean) ;
- la présence ou non de caractéristiques échographiques suspectes (4 critères majeurs de malignité définis comme : contours mal limités, hypoéchogénicité marquée, nodule plus épais que large et présence de microcalcifications selon Kim et al.) ;
- la présence ou non d'une indication à une CPAF selon les classifications échographiques utilisées dans la littérature pour décrire un nodule thyroïdien :
 - nodule classé TIRADS $\geq$ 4A,
 - présence d'au moins un critère de Kim,
 - présence d'au moins deux critères (hypoéchogénicité, marges irrégulières, nodule plus épais que large, présence de microcalcifications et vascularisation centrale) selon les recommandations de la SFE [Wémeau et al. 2011 ; Kim et al. 2002 ; Russ et al. 2013].

Les données qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de fréquences. Les données quantitatives continues ont été décrites en termes de moyennes avec écart-types et/ou de médianes [IQ]. Les tests exact de Fisher et U de Mann-Whitney ont été utilisés pour établir des comparaisons entre les groupes. Toutes les analyses ont été effectuées au niveau de signification $p=0.05$ en utilisant le logiciel SPSS Statistics™, v20 (IBM©, Armonk, NY, USA).

3. Résultats

a. Population

Entre le 3 janvier 2013 et le 30 octobre 2014, un total de 10 171 ^{18}F FDG-TEP/TDM ont été réalisés dans le département de médecine nucléaire du CHRU de Brest.

Sur ces 10 171 patients, 53 patients présentant une maladie thyroïdienne connue néoplasique ont été exclus.

Parmi les 10 118 patients restants, 127 patients ayant présenté un ou plusieurs ITf (131 ITf au total) ont été invités à participer à l'étude. Quatre-vingt-dix patients avec 92 ITf ont consenti et ont ainsi été explorés par échographie $\pm$ CPAF (31 patients par échographie seule et 59 par échographie + CPAF). La figure 9 présente l'organigramme de l'étude. Les caractéristiques de la population sont décrites dans le tableau 15. L'âge moyen était de 64.2 ± 11.6 ans. En ce qui concerne l'étude des facteurs de risque de cancer de la thyroïde dans notre cohorte, 48 des 90 patients (53.3%) étaient âgés de plus de 65 ans et 35 des 90 patients (38.8%) étaient des hommes.

Caractéristiques	Valeur (n=90)
Age (moyenne $\pm$ DS)	64.2 $\pm$ 11.6
Sexe (homme/femme)	45/55
Indication du ^{18}F FDG-TEP/TDM (n=)	
Evaluation initiale d'une néoplasie	22
Suivi d'une néoplasie	27
Suspicion of néoplasie	15
Suspicion de récurrence d'une néoplasie	6
Recherche de primitif	5
Autres raisons	15
Activité néoplasique	
Certaine	40
Possible ou absente	50
Maladie métastatique	
Certaine	31
Possible ou absente	59

Tableau 15: Caractéristiques cliniques et données en ^{18}F FDG-TEP/TDM

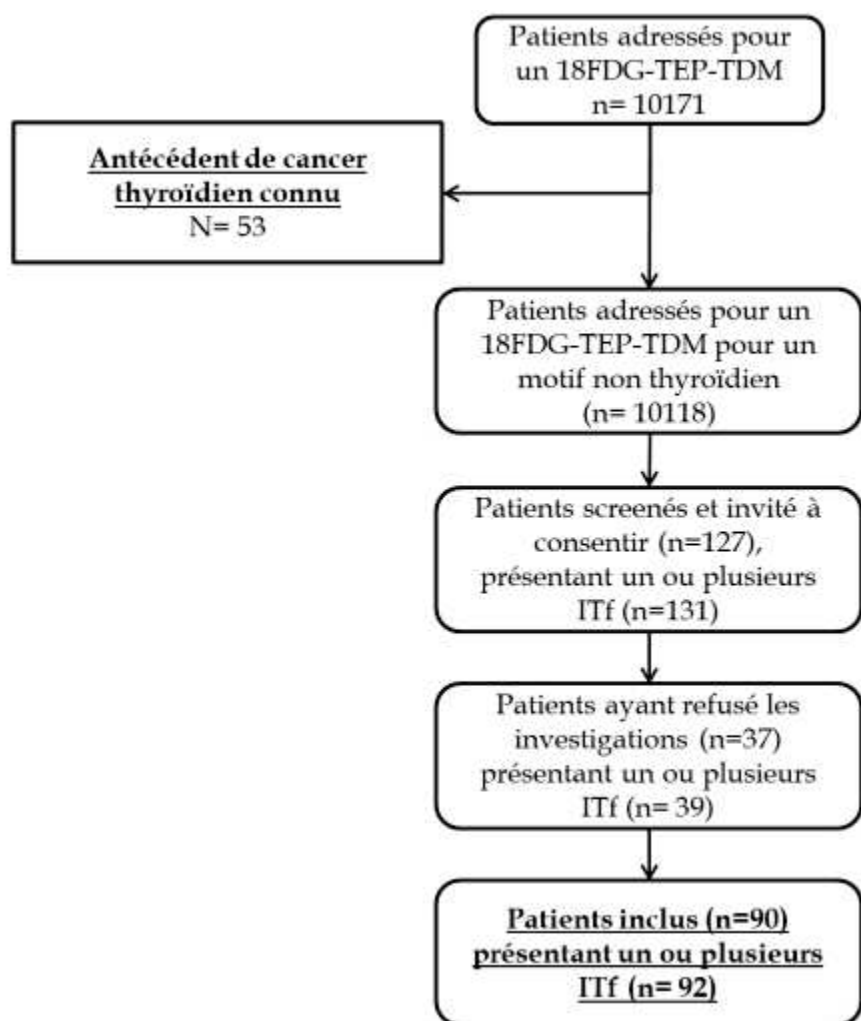


Figure 9 : Flowchart de sélection des ITf dans notre étude

b. Suivi

Parmi les 92 ITf inclus dans la cohorte et qui bénéficiaient d'une échographie, 26 avaient une indication chirurgicale: 25 avec une indication théorique immédiate (23 étaient liés au caractère suspect de l'ITf, 1 liée à une rechute de maladie de Basedow et 1 liée à un goitre volumineux) et 1 au cours du suivi systématique montrant une croissance significative de l'ITf. Parmi ces 26 ITf avec indication chirurgicale, 7 n'ont pas pu être opérés: 6 en raison d'une contre-indication chirurgicale concernant les antécédents du patient (paralysie récurrentielle (n=1), maladie cardiaque et respiratoire chronique sévère (n=1), coronaropathie évoluée (n=1) et néoplasie avancée (n=3)) et 1 en raison du refus du patient (n=1). Quarante-neuf ITf se sont vus proposer un suivi systématique.

Parmi ces 49 ITf, 15 ont bénéficié d'au moins une seconde échographie pendant le suivi (durée moyenne du suivi = 12.9 ± 3.8 mois) : 5 avaient diminué en taille, 9 étaient restés stables et 1 avait augmenté.

Une abstention a été proposée pour les 17 ITf restants.

c. Résultats d'imagerie

En analyse quantitative des ^{18}F FDG-TEP/TDM, les ITf présentaient une valeur médiane du SUVmax de 6.4 (IQ (4.2-11.0)).

Soixante ITf ont bénéficié d'une échographie associée à une CPAF (sous-groupe échographie+/CPAF+). Dans ce sous-groupe d'ITf, une abstention a été proposée pour 6 patients, une surveillance pour 30 et une indication chirurgicale pour 24. Des informations détaillées sur la prise en charge de l'ITf selon les résultats du CPAF sont présentées dans la figure 10.

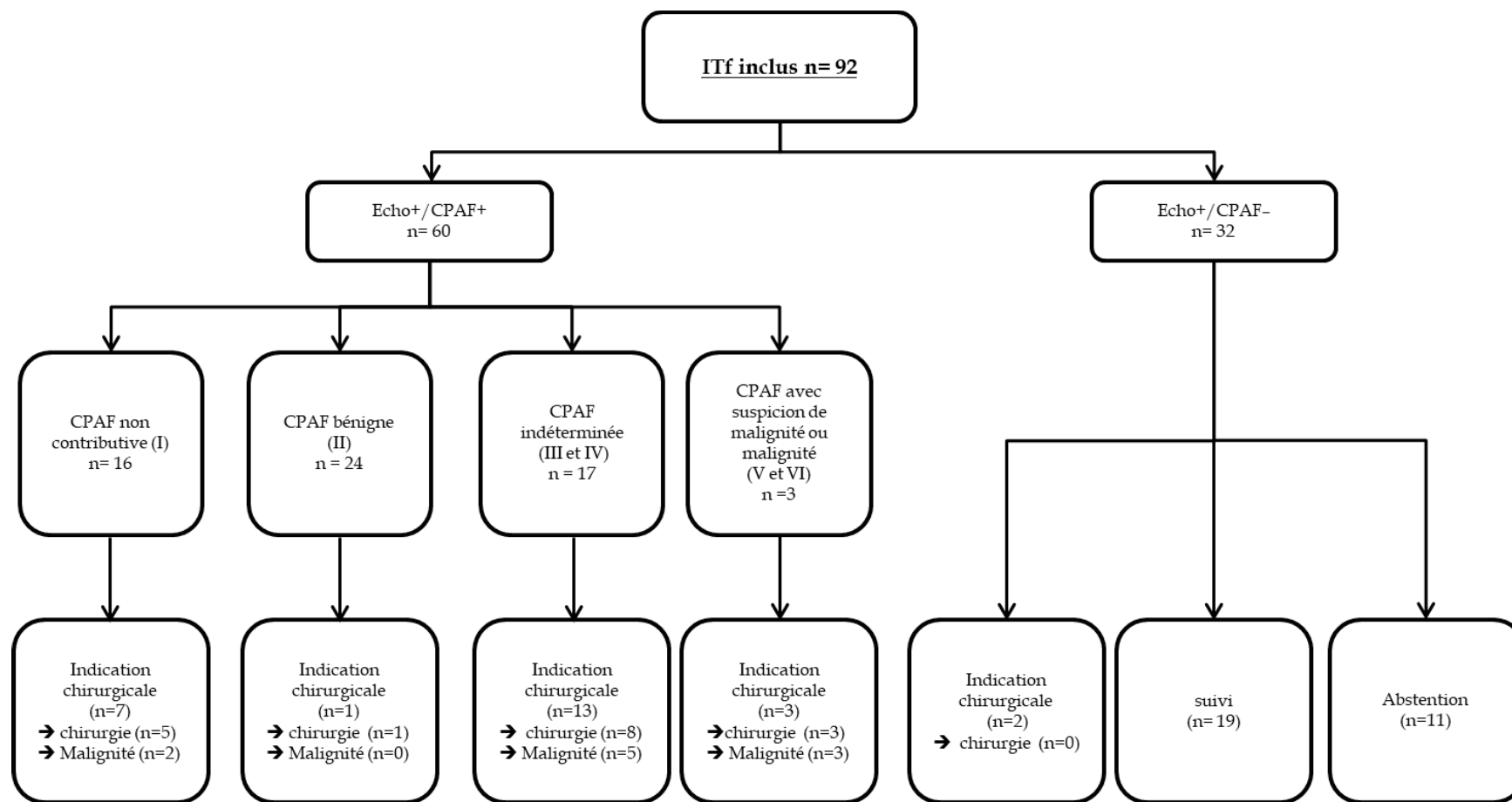


Figure 10 : Prise en charge des patients avec un ITf dans les sous-groupes Echo+/CPAF+ et Echo+/CPAF-

Trente-deux ITf chez 31 patients ont bénéficié d'une échographie sans CPAF (échographie+/CPAF-). La CPAF n'avait pas été réalisée pour impossibilité dans 9 cas (2 refus, 2 patients traités par anticoagulant oral au moment de l'échographie cervicale et 5 patients présentant un ITf inaccessible à la CPAF) ou par l'absence d'indication à l'échographie (1 ITf <7mm, 19 sans nodule en regard de l'ITf ou aspect pseudonodulaire typique et 2 bénéficiant d'une indication chirurgicale d'emblée pour une autre raison).

d. Caractéristiques échographiques des ITf dans notre cohorte

Le tableau 16 présente en détail les caractéristiques échographiques des ITf. Quatre-vingt ITf correspondaient à un nodule vrai et 5 à un aspect typique de thyroïdite pseudonodulaire. Dans les 7 cas restants, aucun nodule concordant avec l'ITf n'a été retrouvé en échographie. Concernant les 4 critères majeurs de malignité, les ITf présentaient une hypoéchogénicité marquée dans 3 cas, des marges irrégulières dans 10 cas, des microcalcifications dans 11 cas et une forme plus épaisse que large dans 4 cas. Aucun ITf n'était classée dans la catégorie TIRADS 5, alors que 19 ont été classées dans la catégorie TIRADS 4B.

Caractéristiques des ITf (n=92)	Valeur
<u>Nodule (n=92)</u>	
Présent	80
Absent	7
Aspect pseudonodulaire typique	5
Plus grand diamètre en mm (moyenne $\pm$ DS) (n=78)	15.34 $\pm$ 9.05
Volume en cm ³ ((moyenne $\pm$ DS)) (n=70)	3.07 $\pm$ 6.7
<u>Localisation (n=80)</u>	
Gauche	33
Droit	46
Isthmique pur	1
<u>Echostructure (n=73)</u>	
Liquidien	1
Solide	34
Mixte à prédominance tissulaire	38
Mixte à prédominance liquidienne	0
<u>Echogénicité (n=80)</u>	
Hypoéchogène marquée	3
Hypoéchogène	36
Isoéchogène	36
Hyperéchogène	3
Parois entièrement calcifiée	2
<u>Marges (n=77)</u>	
Régulières	67
Irrégulières	10
<u>Plus épais que large (n=77)</u>	
Oui	4
Non	73
<u>Macrocalcification(s) (n=78)</u>	
Présent	12
Absent	66
<u>Microcalcification(s)(n=78)</u>	
Présent	11
Absent	67
<u>Vascularisation (n=72)</u>	
Absente	6
Périphérique ou à prédominance périphérique	30
Prédominance intranodulaire, intranodulaire ou diffuse	36
<u>TIRADS (n=85)</u>	
2	7
3	31
4a	28
4b	19
5	0

Tableau 16: Caractéristiques échographiques et classifications TIRADS des ITf de notre cohorte

*80 + 5 aspect pseudonodulaire typique

e. Caractéristiques cytologiques des ITf dans notre cohorte

Les résultats cytologiques des 60 ITf ayant bénéficié d'une CPAF étaient les suivants : 16 non diagnostiques (paucicellulaire/hémorragique), 24 bénins, 5 AUS/FLUS, 12 FNS/SFN, 1 comme suspect de malignité et 2 comme malins. Parmi les cytologies de classe 2 (bénins), 4 ITf correspondaient à un aspect cytologique de la thyroïdite.

f. Résultats chirurgicaux et facteurs prédictifs de malignité

Résultats chirurgicaux

Dix-neuf ITf ont finalement été opérés et 10 ont été diagnostiqués comme lésions malignes dans notre population de 92 ITf. Les diagnostics histologiques étaient les suivants: carcinome papillaire de la thyroïde (n=6), carcinome vésiculaire de la thyroïde (n=3) et métastase intra-thyroïdienne (n=2) dont 1 carcinome à cellules claires rénales et 1 cancer du poumon non à petites cellules. Un ITf s'est révélé être un carcinome vésiculaire peu différencié associé à des foyers micrométastatiques d'un cancer du poumon non à petites cellules situé à l'intérieur du carcinome de la thyroïde. Trois des 9 cancers thyroïdiens primitifs étaient de forme histologique avec pronostic péjoratif: 1 cancer papillaire à cellules hautes, 1 carcinome vésiculaire peu différencié et 1 carcinome à cellules de Hürthle.

Parmi les 9 résultats bénins, 7 correspondaient à une lésion folliculaire (y compris 2 adénomes à cellules de Hurle), 1 à un goitre dystrophique et 1 à une maladie de Basedow.

Comparaison entre les groupes ITf bénins et malins

La comparaison entre les groupes ITf bénins et malins est détaillée dans le tableau 17. Selon les données cytologiques et histologiques disponibles, 41 des 92 ITf pouvaient être classés comme bénins ou malins.

Caractéristiques échographiques	Bénins (n=31)	Malins (n=10)	p value
Taille (mm ; moyenne $\pm$ DS)	17.2 $\pm$ 7.1	20.0 $\pm$ 16.4	p=0.619
Hypoéchogénicité	15	8	p=0.145
Hypoéchogénicité marquée	1	2	p=0.149
Marges irrégulières	3	3	p=0.163
Plus épais que large	1	2	p=0.156
Microcalcification(s)	4	2	p=0.29
Critères de Kim*	4	6	p=0.006
TIRADS $\geq$ 4a*	10	9	p=0.238
Recommandations SFE*	17	6	p=0.775

Tableau 17: Comparaison entre les ITf bénins et malins en fonction des caractéristiques et classifications échographiques

*Proportion d'indication à une CPAF en fonction de chaque classification

Aucun critère clinique n'a été associé significativement à une tumeur maligne dans notre population. Le SUVmax médian était plus élevé dans le groupe malin (10.4 [4.5 ; 12.9]) que dans le groupe bénin (6.4 [5.1 ; 12.9]) de manière non significative (p=0.649). La proportion de patients âgés de 65 ans et plus était similaire dans les deux groupes (p=0.75). Le sexe masculin était plus représenté dans le groupe malin que dans le groupe bénin, mais également de manière non significative (p=0.064). L'ITf malin présentait plus souvent une hypoéchogénicité marquée, des marges irrégulières, une forme plus épaisse que large et des microcalcifications que l'ITf bénin, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. La proportion d'indications à une CPAF selon les critères de Kim était significativement plus élevée chez les patients du groupe malin versus bénin (p=0.006).

La comparaison entre les résultats de la classification TIRADS et les données cytologiques/histologiques est détaillée dans le tableau 18. Parmi les lésions malignes, un ITf était classé en TIRADS 3, 3 en TIRADS 4A et 6 en TIRADS 4B.

TIRADS (n=62)	Bénin	Indéterminé (CPAF.3 et 4)	Malin
2 (n=3)	1	2	0
3 (n=20)	13	6	1
4a (n=21)	13	5	3
4b (n=18)	4	8	6
5 (n=0)	0	0	0

Tableau 18: Corrélation entre la classification TIRADS et les données cytologiques/histologiques.

4. Discussion

Notre étude réalisée sur une large population de patients non sélectionnés a révélé une prévalence de 1.3% d'ITf. Sur les 60 ITf explorés par échographie et CPAF, 10 se sont révélés être malins. Nous avons donc menée une étude sur une large population de 10 171 ¹⁸FDG-TEP/TDM dans un bassin de population d'environ 1 million d'habitants, disposant à cette période d'un seul département de médecine nucléaire équipé de systèmes TEP/TDM. À notre connaissance, il s'agit d'une des rares études évaluant prospectivement la prévalence et le taux de malignité de l'ITf [Ohba et al. 2010]. Le taux d'exploration était élevé car plus de 70% de nos patients avaient bénéficié d'au moins une échographie et 46% d'une échographie + CPAF. Parmi les 60 ITf du groupe échographie +/- CPAF, 10 se sont révélés malins avec une proportion habituelle de carcinome papillaire et vésiculaire de la thyroïde [Schlumberger. 1998].

Dans cette série, nous avons décidé de n'explorer que les ITf. En effet, les ITf et les ITd n'ont pas la même signification. Kang et al. ont montré que l'exploration des ITd par échographie cervicale ne révélait un nodule thyroïdien que chez seulement 59.5% des patients, tandis que plus de 99.0% des patients atteints d'un ITf présentaient effectivement un nodule thyroïdien [Kang et al. 2009]. De plus, plusieurs études ont montré que les ITd sont essentiellement liés à des maladies inflammatoires de la thyroïde, telle que les thyroïdites ou plus rarement la maladie de Basedow [Kurata et al. 2007 ; Lee et al. 2013]. Une méta-analyse récente a également mis en évidence un risque de malignité faible de 4.4% pour les ITd [Soelberg et al. 2012].

Dans notre cohorte, la prévalence de l'ITf était de 1.3%. Elle reste légèrement inférieure à la prévalence rapportée dans deux différentes méta-analyses menées par Soelberg et al. et Bertagna et al. (1.6 et 2.5%, respectivement) [Soelberg et al. 2012 ; Bertagna et al. 2012]. Néanmoins, notre résultat demeure concordant avec les études précédentes rapportant une prévalence allant de 0.2 à 8.6% [Bae et al. 2009 ; King et al. 2007]. De notre avis, cette variabilité importante des prévalences rapportées témoigne de l'hétérogénéité des populations sélectionnées. L'estimation de la prévalence dans notre série pourrait donc être plus fidèle à la réalité en raison de son caractère prospectif et de la notification systématique de l'ITf par le médecin nucléaire. De ce point de vue-là, une prévalence supérieure d'ITf aurait pu être attendue. Le taux de malignité dans notre étude était également inférieur aux

taux observés dans la littérature. Ainsi, seuls 10 des 60 ITf (16.6%) explorés par échographie + CPAF et/ou une chirurgie se sont révélés être malins, alors que les taux de malignité rapportés dans les méta-analyses vont de 19.8% à 36.2% [Soelberg et al. 2012 ; Bertagna et al. 2012 ; Treglia et al. 2013 ; Nayan et al. 2014]. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette différence. Premièrement, 7 de nos 26 patients avaient une indication chirurgicale mais ne pouvaient être opérés. Cela a pu conduire à une sous-estimation de la prévalence des ITf malins dans notre cohorte. Une autre hypothèse est la nature rétrospective des études actuellement disponibles, induisant un biais de sélection et augmentant probablement la prévalence des lésions malignes [Treglia et al. 2013]. En effet, seules les lésions les plus suspectes sont explorées et bénéficient d'une CPAF ± d'une chirurgie. Dans leur méta-analyse, Treglia et al. soulignaient qu'une proportion limitée d'ITf détectées par ¹⁸FDG-TEP ou ¹⁸FDG-TEP/TDM était soumise à une confirmation cytologique ou histologique. Par conséquent, le calcul du taux de malignité, fondé uniquement sur les données cytologiques et pathologiques, ne tient pas compte de toutes les ITf, ce qui pourrait également constituer un biais de sélection [Treglia et al. 2013].

En ce qui concerne les données cytologiques, une grande proportion d'ITf dans notre cohorte présentait une cytologie non contributive (16/60) ou une cytologie indéterminée (17/60). Ces proportions sont supérieures aux résultats attendus selon la classification de Bethesda, à savoir moins de 10% et environ 20% pour les cytologies non contributives et indéterminées (3 et 4) respectivement [Bongiovanni et al. 2012]. Cela permet d'expliquer pourquoi nous n'avons trouvé que 24 cytologies bénignes dans notre étude. Enfin, 4 des 24 ITf classés en cytologie bénigne correspondaient à un aspect cytologique de la thyroïdite. Ainsi, la thyroïdite peut également induire un aspect d'ITf et pas seulement d'ITd. Une étude récente a montré que dans leur population, 2 des 31 ITf découverts en ¹⁸FDG-TEP/TDM correspondaient à un aspect focal de thyroïdite de Hashimoto [Jamsek et al. 2015].

Aucun facteur prédictif de malignité n'a été trouvé dans notre cohorte, malgré un gold-standard strict pour la comparaison des ITf bénins et malins, excluant les lésions avec cytologie indéterminée ou non contributive (classées 1, 3 et 4)). Une valeur élevée de SUVmax n'était pas associée de manière significative à un taux de malignité plus élevé. Cependant, le SUVmax est un paramètre semi-quantitatif qui reflète l'activité métabolique mais pas la nature spécifiquement maligne d'une lésion. Pour l'ITf, l'utilité de SUVmax pour distinguer les lésions bénignes des lésions malignes a été démontrée dans de nombreuses études [Choi et al. 2006 ; Pagano et al. 2011 ; Pampaloni et al. 2012] et examinée dans

plusieurs méta-analyses [Soelberg et al. 2012 ; Bertagna et al. 2012]. Cependant, aucun cut-off précis n'a été identifié. Par ailleurs, de nombreuses lésions bénignes peuvent présenter une forte avidité pour le ^{18}F FDG, telles que des adénomes à cellules de Hurthle [Bertagna et al. 2012 ; Kresnik et al. 2003], probablement en raison de leur nombre élevé de mitochondries [Sobrinho et al. 1985]. Dans une revue récente, Bertagna et al. ont souligné qu'environ la moitié des articles signalaient une différence statistique de SUVmax entre les lésions bénignes et malignes, tandis que l'autre moitié montrait une différence non significative Hurthle [Bertagna et al. 2012]. Nos résultats sont alors cohérents avec la littérature avec un SUVmax médian légèrement supérieur mais de manière non significative dans les ITf malins versus bénins (respectivement 10.4 vs 6.4 $p=0.649$).

La littérature est riche sur l'utilité de l'échographie pour explorer les nodules thyroïdiens. Paradoxalement, les études évaluant spécifiquement les performances de l'échographie pour prédire la malignité d'un ITf sont rares. Kwak et al. ont évalué 87 ITf selon les 4 critères de Kim. Chaque nodule était classé dans la catégorie «suspicion de malignité» ou «probablement bénin» [Kwak et al. 2008]. Dans leur cohorte, le taux de malignité était élevé et estimé à 48.3%. Les performances échographiques montraient une sensibilité de 88% et une spécificité de 73% pour prédire la malignité. Les auteurs suggéraient que l'échographie restait utile et fournissait une meilleure caractérisation des nodules que le ^{18}F FDG-TEP/TDM. Une étude rétrospective récente a évalué 66 ITf en utilisant la classification échographique TIRADS. La plupart des nodules thyroïdiens étaient classés TIRADS 4A. Par ailleurs, 30% (20/66) des ITf étaient malins avec 4, 9 et 7 nodules classés TIRADS 4A, 4B et 5, respectivement. Enfin, aucun ITf malin n'était classé TIRADS 2 ou 3. Les auteurs concluaient que la classification TIRADS restait valable pour l'étude des ITf [Dierick-Gallet et al. 2014].

Dans notre série, la proportion d'indication à une CPAF selon les critères de Kim était significativement plus élevée chez les patients avec un ITf malin que chez les patients présentant un ITf bénin ($p=0.006$). Cette association n'a pas été montrée pour les recommandations de la SFE ou la classification TIRADS. En effet, pour la classification TIRADS, 10 des 31 ITf bénins avaient une indication à une CPAF dans notre cohorte. Ce point pourrait s'expliquer par la forte proportion de nodules thyroïdiens classés TIRADS 4A (28/92 soit 30.4%), ce qui suggère une faible spécificité de malignité. Cette importante proportion de nodules thyroïdiens TIRADS 4A (45%) a également été notée dans l'étude de Dierick-Gallet et al. [Dierick-Gallet et al. 2014].

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, il s'agit d'une étude monocentrique incluant uniquement des patients issus d'une population caucasienne, ce qui ne permet pas d'étendre nos résultats à d'autres origines ethniques. Deuxièmement, une proportion non négligeable de patients ont refusé l'échographie thyroïdienne, ce qui peut constituer un biais de sélection. Enfin, bien que l'étude ait été menée sur une très grande population, la faible prévalence d'ITf dans notre cohorte (1.3%), la faible proportion d'ITf répondant au gold standard (n = 41) et le faible taux de malignité ont induit une puissance statistique faible pour l'analyse statistique des critères prédictifs de malignité.

En conclusion, notre étude est à notre connaissance l'une des rares études prospectives évaluant la prévalence et le taux de malignité des ITf. Nous avons trouvé une prévalence de 1.3% dans notre cohorte qui semble compatible avec celles décrites précédemment dans la littérature, mais avec un taux de malignité inférieur (16.6%) à celui publié dans les méta-analyses récentes. La prise en charge des ITf reste difficile et dépend en premier lieu des antécédents cliniques du patient et de sa pathologie néoplasique. Le couple échographie + CPAF reste essentiel dans la prise en charge des ITf bien que les classifications échographiques utilisées semblent moins discriminantes dans cette situation spécifique.

5. Article

Ces données ont fait l'objet d'une communication affichée et discutée au congrès de l'endocrine Society « ENDO 2016 Boston » [SAT 273], d'une présentation orale au congrès de la Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale « SFCCF 2018 Brest » et ont été publiées dans la revue « Endocrine connections » (1er auteur, IF 3.041) [Thuillier et al. Endocr Connect 2017; 6: 413–21. doi: 10.1530/EC-17-0099] (Annexe 2.1).

B. ETUDE 1 : Valeur diagnostique des paramètres semi-quantitatifs et d'une échelle à 5 points dans le diagnostic de malignité des ITf fixant au ¹⁸FDG-TEP/TDM

A partir de cette cohorte, nous nous donc sommes intéressés à rechercher des critères TEP quantitatifs prédictifs de malignité des ITf via des paramètres peu utilisés dans la littérature.

1. Rationnel

En ¹⁸FDG-TEP/TDM, nous avons vu que l'incidentalome thyroïdien peut apparaître sous forme d'un incidentalome thyroïdien focal (ITf) ou diffus (ITd). Nous avons donc mené et publié une étude préliminaire de cohorte prospective sur une population de 10 118 patients subissant une ¹⁸FDG-TEP/TDM. Nos résultats mettaient en évidence une prévalence d'ITf de 1.3% et un taux de cancer de 16.6%. Cette prévalence était conforme à la littérature alors que notre taux de malignité était inférieur à celui rapporté par les méta-analyses récentes [Bertagna et al. 2012 ; Soelberg et al. 2012].

À l'heure actuelle, plusieurs recommandations dans la prise en charge de l'ITf ont été publiées. Les recommandations de l'ATA (American Thyroid Association) proposent d'effectuer une CPAF pour tous les ITf > 1 cm [Haugen et al. 2016]. La littérature manque cependant d'études de haut niveau de preuve pour pouvoir consolider ces recommandations. Les données récentes ont confirmé l'intérêt des classifications échographiques [Chung et al. 2018] pour la gestion de l'ITf. Pourtant, il existe un besoin supplémentaire de facteurs prédictifs de malignité pour éviter des opérations inutiles.

Le SUVmax a été largement évalué dans la littérature afin de prédire la malignité d'un ITf. Certaines études ont rapporté une valeur SUVmax plus élevée dans les ITf malins (IM) versus bénins (IB), tandis que d'autres n'ont montré aucune différence statistique. Dans notre étude préliminaire, le SUVmax médian était plus élevé (10.4 vs 6.4) dans les groupes IM que dans les groupes des IB, mais de manière non significative ($p = 0.649$). Ces résultats divergents peuvent être expliqués par les différences de méthodes de reconstruction, de technologie TEP utilisée et des procédures d'administration du ¹⁸FDG d'une étude à l'autre. Par conséquent, les cut-off de SUVmax ne peuvent toujours être comparés entre deux études différentes et la détermination d'un cut-off consensuel permettant de distinguer les IB des IM

est donc difficile [Bertagna et al. 2012]. De nouveaux paramètres TEP quantitatifs ont également été proposés pour surmonter les inconvénients liés à la mesure du SUV. Cependant, il existe peu de littérature sur ces paramètres quantitatifs TEP évalués dans la prise en charge des ITf. Récemment, Shi et al. ont évalué les performances diagnostiques des paramètres TEP volumétriques (MTV et TLG) et ont montré des valeurs plus élevées de MTV et de TLG dans les IM [Shi et al. 2018]. Une autre étude récente a évalué une approche basée sur les ratios de SUVmax lésionnel rapporté au BDF vasculaire ou au BDF hépatique et ont montré de bonnes performances diagnostiques avec une AUC de 0.78 pour les deux [Barrio et al. 2017].

L'objectif de cette étude était d'évaluer la valeur prédictive de différents paramètres de TEP quantitatifs et une échelle de type «Deauville-like» en 5 points (ED) pour le diagnostic de malignité des ITf.

2. Matériel et méthodes

a. Population

La population de notre étude a été décrite dans notre publication précédente. Parmi les 92 ITf inclus dans l'étude princeps (patients ayant bénéficié d'une échographie), 41 ITf pouvaient être classés comme bénins ou malins selon les données cytologiques et histologiques. L'âge moyen de nos patients était de 61.0 ± 12.3 ans avec 26 femmes et 15 hommes. Le diamètre moyen des ITf était de 17.8 ± 10.2 mm. En l'absence de données histologiques, la classification des nodules thyroïdiens a été réalisée en fonction des résultats cytologiques en utilisant la classification de Bethesda (2 pour les lésions bénignes et 5 ou 6 pour les lésions malignes). Les nodules thyroïdiens classés 1, 3 et 4 ont été exclus.

b. Acquisition et mesures effectuées

Les méthodes d'acquisition des images sont décrites dans notre étude préliminaire.

Pour l'analyse des images, une approche basée sur le SUV a été utilisée pour déterminer de nouveaux paramètres TEP quantitatifs. Toutes les tumeurs ont été segmentées

en utilisant un seuil fixe de SUV pour tracer un contour 3D autour des voxels égal ou supérieur à 40 % du SUVmax (figure 11). Des paramètres TEP standards (SUVmax, SUVmean, SUVpeak), et des paramètres volumétriques (MTV et TLG (TLG = SUVmean x MTV)) ont été ensuite calculés. Une approche basée sur des rapports de SUV lésionnels sur régions de référence a également été effectuée. Une ROI de 5 cm de diamètre placée sur le lobe hépatique droit permettait de calculer les ratios TLR entre le SUVmax et le SUVmean de l'ITf et le SUVmean hépatique (TM/Lm et Tm/Lm respectivement). Une ROI placée dans la lumière de la crosse aortique permettait de calculer les ratios TBR entre le SUVmax et le SUVmean de l'ITf et le SUVmean du BDF vasculaire (TM/Bm et Tm/Bm, respectivement).

Enfin, la fixation de l'ITf a également été classée selon l'échelle à 5 points « Deauville-like » (ED), comme utilisé en routine clinique pour l'évaluation thérapeutiques des lymphomes en ^{18}F FDG-TEP/TDM [Gallamini et al. 2014]: 1: pas de fixation; 2: fixation $\leq$ fixation du médiastin; 3: fixation $>$ médiastin mais $\leq$ fixation hépatique; 4: fixation légèrement supérieure à la fixation hépatique; 5: fixation nettement plus élevée que la fixation hépatique.

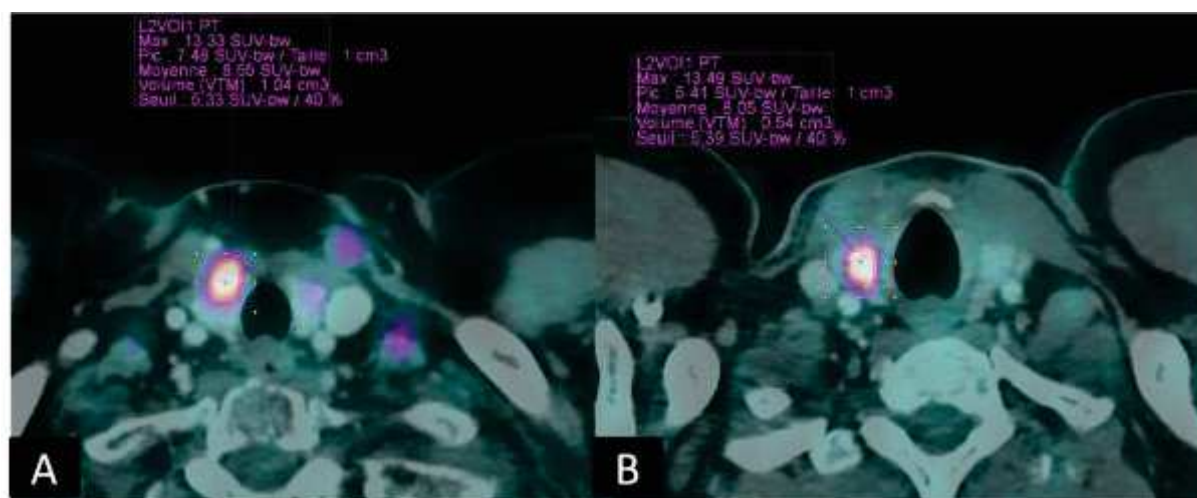


Figure 11 : Segmentation des ITf en utilisant un seuil fixe de SUV (40 % du SUVmax)

Exemple de deux patients :

A : IB chez une femme de 54 ans

(SUVmax=13.33; MTV=1.04; TLG=8.99; TM/Bm=7.15; Tm/Bm=4.60; TM/Lm=4.22; Tm/Lm=2.72; ED=5)

B : IM chez un homme de 38 ans

(SUVmax=13.49; MTV=0.54; TLG=4.34, TM/Bm=7.45; Tm/Bm=4.44; TM/Lm=5.81; Tm/Lm=3.46; ED=5)

c. Statistiques

Les données qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de fréquences. Les données quantitatives continues ont été décrites en termes de moyennes avec écart-types

et/ou de médianes [IQ]. Les tests exacts de Fisher et U de Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer les groupes.

Pour chaque paramètre, les performances diagnostiques pour distinguer les IB des IM ont été évaluées avec une analyse ROC et le meilleur cut-off pour chaque paramètre a été déterminé par l'indice de Youden [Youden. 1950]. L'AUC (AUC), la sensibilité, la spécificité et l'efficacité diagnostique ont été mesurées. Toutes les analyses ont été conduites au seuil de signification de 0.05 en utilisant le logiciel XLSTAT® (Addinsoft, Paris, France).

3. Résultats

Les valeurs médianes de l'ensemble des paramètres TEP quantitatifs (SUVmax, rapport de SUV, et paramètres basés sur le volume) étaient plus élevées dans le groupe IM versus IB, mais de manière non significative (tableau 19). Les taux de malignité des ITf selon leur classement sur l'échelle à 5 points étaient de 25% (1 sur 4), 28.6% (2 sur 7), 8.3% (1 sur 12) et 33.3% (6 sur 18) pour les grades de fixation 2, 3, 4 et 5 respectivement, sans différence significative entre les groupes IM et IB.

Paramètres TEP	Bénin (n=31)	Malin (n= 10)	p value
SUVmax	6.5 [5.2 ; 12.9]	10.4 [4.5 ; 12.9]	0.649
SUVmean	4.0 [3.0 ; 8.6]	6.6 [4.0 ; 8.0]	0.335
SUVpeak	4.4 [3.4 ; 5.4]	5.0 [3.3 ; 7.3]	0.45
MTV	2.1 [1.0 ; 3.6]	2.2 [0.5 ; 12.4]	0.748
TLG	8.5 [5.9 ; 11.6]	10.3 [5.3 ; 51.3]	0.235
TM/Bm	3.9 [3.0 ; 7.1]	7.1 [4.5 ; 7.7]	0.167
Tm/Bm	2.2 [1.8 ; 4.4]	4.2 [2.8 ; 5.2]	0.131
TM/Lm	3.1 [2.4 ; 5.3]	4.5 [3.3 ; 5.7]	0.234
Tm/Lm	1.7 [1.4 ; 3.2]	3 [2.1 ; 3.4]	0.26
Echelle à 5 points			0.795
2 ou 3	8 (26%)	3 (30%)	
4 ou 5	23 (74%)	7 (70%)	

Tableau 19 : Comparaison des paramètres TEP quantitatif et de l'échelle à 5 points dans les groupes IB et IM

Le tableau 20 présente l'analyse ROC avec les AUC et les performances diagnostiques des paramètres TEP quantitatifs. Le ratio Tm/Bm avait l'AUC la plus élevée de notre cohorte (0.66 IC95% [0.41; 0.91]) avec une valeur seuil de 2.2, mais n'était pas significativement

différente de 0.5 ($p=0.2$). La spécificité du MTV et du TLG était de 100% (valeurs seuils: MTV 9.6 ml, TLG 22.9 g) et leur sensibilité était de 30% et 40%, respectivement.

Paramètres	AUC	IC 95%	p value	Cut-Off	Se (%)	Sp (%)	ED(%)
SUVmax	0.55	[0.27 ; 0.82]	0.73	6.5	70	54.8	58.5
SUVmean	0.60	[0.35 ; 0.85]	0.42	4.3	70	58.6	61.5
SUVpeak	0.58	[0.31 ; 0.85]	0.55	4.4	70	51.7	56.4
MTV	0.53	[0.24 ; 0.83]	0.82	9.6	30	100	82.1
TLG	0.61	[0.32 ; 0.90]	0.44	22.9	40	100	84.6
TM/Bm	0.65	[0.39 ; 0.90]	0.26	6.8	60	72.4	69.2
Tm/Bm	0.66	[0.41 ; 0.91]	0.20	2.45	80	58.6	64.1
TM/Lm	0.63	[0.37 ; 0.87]	0.32	3.21	80	58.6	64.1
Tm/Lm	0.62	[0.36 ; 0.88]	0.35	1.86	80	58.6	64.1

Tableau 20: Performances diagnostiques des paramètres TEP quantitatifs dans les groupes IB et IM.

AUC avec leurs intervalles de confiance (IC95%) Sensibilité (Se) ; Spécificité (Sp) et Efficience diagnostique (ED)

4. Discussion

Nous avons étudié les performances diagnostiques de la ^{18}F FDG-TEP/TDM pour différencier les IM des IB à l'aide de différents paramètres quantitatifs de la TEP et de l'ED. Concernant l'approche SUV, notre étude a montré une valeur de SUVmax médiane plus élevée dans le groupe IM par rapport au groupe IB de manière non significative ($p=0.649$). Ces résultats sont cohérents avec la littérature. En effet, dans une méta-analyse menée par Bertagna et al., 16 des 19 études disponibles ont révélé une valeur de SUVmax plus élevée chez les patients présentant un IM versus IB (valeur de SUVmax allant de 3.4 à 14.2 versus 2.9 à 8.2, dans les 2 groupes respectivement) [Bertagna et al. 2012]. Seules 9 d'entre elles ont mis en évidence une différence significative entre les deux groupes. Dans une autre méta-analyse évaluant 80 IB et 78 IM, le SUVmax moyen était de 4.8 ± 3.1 et 6.9 ± 4.7 respectivement ($p < 0.001$), confirmant la tendance générale à avoir une valeur de SUVmax supérieure en cas d'IM par rapport aux IB [Soelberg et al. 2012]. Cependant, la définition d'un cut-off optimal de SUVmax pour prédire la malignité d'un ITf est difficile puisqu'il existe un chevauchement important des valeurs de SUVmax entre IM et IB. De plus, les systèmes TEP/TDM et les protocoles d'acquisition peuvent être différents d'un centre à l'autre, entraînant une variation des seuils de SUVmax ce qui peut expliquer en partie cette difficulté [Brendle et al. 2015 ; Trimboli et al. 2018]. Par exemple, l'utilisation de systèmes ToF (time of flight) et de

différents algorithmes de reconstruction, y compris la PSF (Point Spread Function), améliore le rapport signal sur bruit et réduit l'effet de volume partiel, mais génère un SUV plus élevé.

Par conséquent, l'utilisation d'un tissu de référence tel que le foie ou le BDF vasculaire est devenue une pratique bien établie en TEP pour l'évaluation de la malignité de certaines tumeurs solides [Querellou et al. 2012]. Nous avons donc étudié les rapports du SUVmax et du SUVmean des ITf sur les bruits de fond vasculaire et hépatique (TBR et TLR) mais nos résultats n'ont constaté aucune différence significative. Le Tm/Bm avait la meilleure valeur d'AUC, mais avec un intervalle de confiance comprenant 0.5 (0.66 [0.41 à 0.91]). Nos valeurs médianes de TM/Lm étaient cohérents avec ceux d'une étude rétrospective (TM/Lm médian: 1.73 dans 16 BL et 2.36 dans 11 ML, $p=NS$) [Nilsson et al. 2011]. Cependant, une étude récente a montré des TM/Bm et TM/Lm étaient plus élevés dans le groupe IM. Dans cette même étude, l'analyse ROC mettaient en évidence des valeurs de seuil (TM/Bm=1.9 et TM/Lm=1.5) avec une AUC de 0.78 pour les deux groupes afin de différencier les IM des IB [Barrio et al. 2016].

Le MTV et la TLG sont des paramètres TEP basés sur le volume tumoral estimant la charge métabolique tumorale. Ces paramètres ont été largement évalués en tant que facteurs pronostiques dans d'autres tumeurs solides [Van de Wiele et al. 2013 ; Manohar et al. 2018 ; Abgral et al. 2014 ; Abgral et al. 2016]. Dans notre cohorte, le MTV et le TLG n'étaient pas statistiquement différents entre les IM et les IB. Cependant ces deux paramètres montraient une bonne spécificité dans l'analyse ROC. Peu d'études ont évalué la valeur diagnostique de ces paramètres pour distinguer les IM et les IB [Kim et Chang. 2015]. Nos résultats étaient cohérents avec une large étude de cohorte rétrospective évaluant 200 ITf. En effet, Kim et al. ont montré que le MTV (avec un seuil de segmentation similaire à notre étude, de 40% du SUVmax) et la TLG étaient identiques dans les IM et les IB: 5.76 versus 5.00 ($p=0.5031$) et 16.01 versus 15.27 ($p=0.8655$), respectivement [Kim et Chang. 2015]. Cependant, une autre grande étude de cohorte rétrospective a montré que le MTV et la TLG étaient plus élevés dans le groupe IM versus IB. Les meilleures performances diagnostiques avec le MTV étaient obtenues en utilisant un seuil fixe de SUV à 4.0 pour segmenter chaque lésion (sensibilité, spécificité et valeur de l'AUC de 85.9 et 81.3%, 71.4 et 94.3%, 0.872 et 0.895 pour le MTV et le TLG respectivement). Par ailleurs, la combinaison du MTV et du SUVmax améliorait la valeur prédictive positive par rapport à chaque paramètre pris séparément [Shi et al. 2018]. Ces résultats discordants pourraient être expliqués par les différences de caractéristiques de populations entre nos différentes études. Premièrement, il est important de souligner que la

différence de SUVmax entre les IM et les IB était plus importante et statistiquement significative dans l'étude de Shi et al. comparée à notre cohorte (11.3 vs 4.8, $p < 0.001$). Deuxièmement, notre taux de cancer était similaire à celui de l'étude de Kim et al. (respectivement 24.3% et 24.5%) alors que Shi et al. retrouvait un taux beaucoup plus élevé d'IM dans leur cohorte (64.6%, $n=64/99$), suggérant encore une différence entre les populations étudiées. Enfin, 7 carcinomes anaplasiques et 8 carcinomes médullaires de la thyroïde ont été retrouvés parmi les 64 lésions malignes de l'étude de Shi et al., suggérant un profil histologique particulier dans cette cohorte. Nos résultats histologiques (6 carcinomes papillaires et 3 cancers de la thyroïde folliculaires) étaient en revanche plus comparables à ceux de Kim et al. (2 carcinomes folliculaires et 47 cancers papillaires de la thyroïde).

À notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant les ITf en ^{18}F FDG-TEP/TDM à l'aide d'une échelle « Deauville Like » à 5 points pour prédire leur malignité. L'ED est une échelle simple et reproductible basée sur l'analyse visuelle et largement utilisée pour l'évaluation thérapeutique des patients atteints d'un lymphome B à grandes cellules ou d'un lymphome de Hodgkin [Gallamani et al. 2014]. D'autres études avaient néanmoins utilisé une approche basée sur des échelles différentes avec des performances soit égales à celle du SUVmax [Kim et al. 2010] soit peu discriminantes [Chen et al. 2005].

L'analyse des paramètres de texture des ITf avait été initialement envisagée dans notre cohorte. Cependant, le nombre faible d'ITf malins mais surtout le faible volume des lésions de notre série (MTV médian à 2.12ml) nous ont amené à abandonner cette piste d'étude. En effet, l'analyse de texture dans l'image ne reste possible que si le nombre de voxel est > 64 dans un cluster du VOI, correspondant à un volume lésionnel minimal de 2.12ml selon la taille des voxels de notre image ($4.07 \times 4.07 \times 2\text{mm}$). Ainsi, pour exemple sur une série de 383 patients atteints de cancers des VADS, pathologies souvent localement avancées, Guezennec et al. ont pu seulement analyser 284 tumeurs (25.8%) à cause de cette limite liée à la taille lésionnelle [Guezennec et al. 2018].

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agissait d'une étude monocentrique. Deuxièmement, seul un nombre limité d'ITf ont pu être inclus dans notre étude (41 lésions conformes au Gold Standard). Ce manque de puissance statistique peut expliquer nos résultats non significatifs des différents paramètres TEP quantitatifs pour prédire la malignité d'un ITf dans cette étude. De futures études multicentriques avec un échantillon d'ITf plus importants sont donc nécessaires.

5. Article

Ces données ont été publiées dans le journal « Frontiers in Médecine » (1er auteur, IF 3.113) [Thuillier P et al. Front Med 2019; 6 :24. doi: 10.3389/fmed.2019.00024] (Annexe 2.2).

C. CASE REPORT 1 : piège diagnostique = Evolution trompeuse d'un ITf vers un ITd mimant une thyroïdite bénigne

Nous rapportons ici le cas d'un patient présentant un ITf ayant évolué vers un ITd. Il s'agit d'un piège diagnostique inhabituel se révélant être une métastase thyroïdienne diffuse d'un adénocarcinome d'origine pulmonaire.

1. Présentation du cas clinique

Nous rapportons le cas d'un homme de 49 ans adressé au département de médecine nucléaire pour bénéficier d'une ^{18}F FDG-TEP/TDM à la recherche de l'origine d'une métastase cérébrale de primitif inconnu. La ^{18}F FDG-TEP/TDM (TEP1) détectait la présence d'une masse pulmonaire hypermétabolique faisant suspecter un cancer primitif du poumon, ainsi qu'un ITf gauche (SUVmax à 8.5). Un mois plus tard, une échographie thyroïdienne était réalisée et retrouvait un parenchyme thyroïdien hypoéchogène, hétérogène et hypertrophié : ces anomalies étant interprétées comme une thyroïdite. Cependant, contrairement à la TEP1, qui révélait la présence d'ITf du lobe thyroïdien gauche, l'échographie ne détectait aucun nodule thyroïdien. Le taux sérique de TSH était normal. La tumeur du poumon exprimant le « *Programmed death-ligand 1* » (PD-L1) avec un score immunohistochimique supérieur à 50%, une immunothérapie anti « *Programmed cell death-1* » (anti-PD1) par pembrolizumab a été ensuite proposée. En raison du délai relativement long entre la TEP1 et la décision de traitement, une seconde ^{18}F FDG-TEP/TDM baseline (TEP2) a été réalisée deux mois plus tard, montrant la progression de l'ITf vers un incidentalome thyroïdien diffus (ITd) (SUVmax à 18.2). Devant cette évolution atypique, une CPAF a donc été réalisée et a identifié de manière surprenante une métastase diffuse d'un adénocarcinome d'origine pulmonaire (confirmée par le profil immunohistochimique). Après 3 cycles d'anti-PD1, la réponse thérapeutique a été évaluée par un nouveau ^{18}F FDG-TEP/TDM (PET3). L'analyse par TEP a montré une diminution de la fixation de l'ITd (SUVmax à 2.3) et des autres lésions métastatiques. Le profil évolutif de la maladie (ITf vers ITd) entre la TEP 1, 2 et 3 est illustré dans la figure 12.

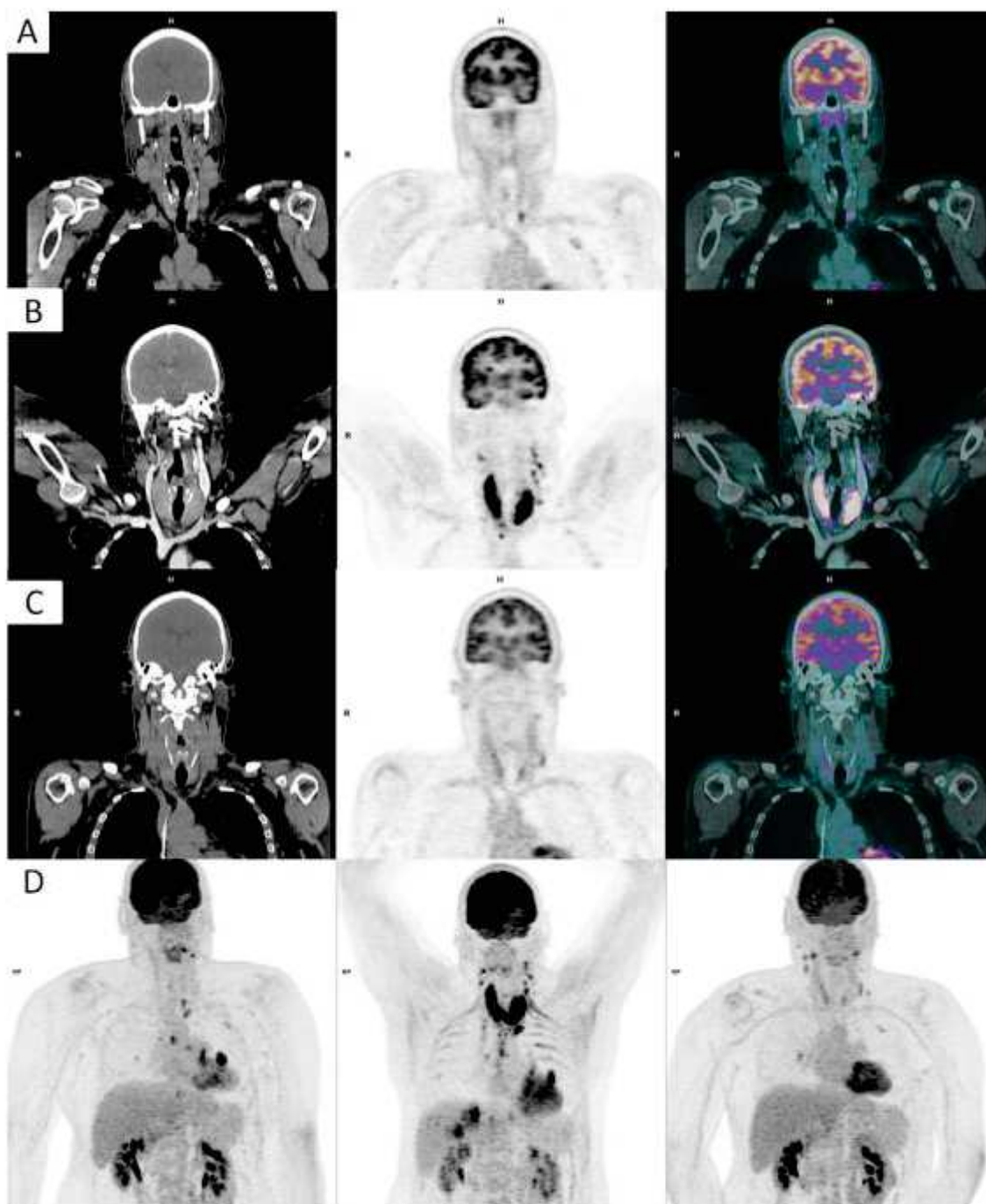


Figure 12 : Profil évolutif de l'incidentalome thyroïdien (ITf vers ITd) entre les différents ^{18}F FDG-TEP/TDM réalisés chez le patient.

A-C : Présentation en coupes coronales des 3 TEP (A: TEP 1 ; B: TEP 2 ; C: TEP3) en TDM (à gauche), TEP (au milieu) et TEP/TDM à droite.

D : Examen MIP des 3 TEP (TEP 1 à gauche ; TEP 2 au milieu ; TEP 3 à droite)

2. Discussion

Malgré le caractère très vasculaire de la glande thyroïde, les métastases thyroïdiennes sont rares. Elles représentent entre 1.4% et 2.2% des pathologies thyroïdiennes néoplasiques

[Lin et al. 1998]. Dans notre cas clinique, nous mettons en évidence un changement inattendu du profil de fixation du ^{18}F FDG entre le TEP1 et le TEP2, passant d'un ITf dans le TEP1 à un ITd dans le TEP2. Les métastases intra-thyroïdiennes apparaissent généralement sous forme d'un ITf en ^{18}F FDG-TEP/TDM. Comme nous avons pu le voir dans les 2 travaux précédents, les ITf sont potentiellement malins dans 34.6% dans une méta-analyse [Bertagna et al. 2012] alors que les ITd correspondent généralement à des pathologies thyroïdiennes bénignes, par exemple une thyroïdite ou une maladie de Basedow [Kurata et al. 2007 ; Lee et al. 2013] avec un taux de malignité faible de 4.4% dans une autre méta-analyse [Soelberg et al. 2012]. Dans ce case report, nous avons émis l'hypothèse que la métastase thyroïdienne avait progressée rapidement d'une invasion initiale locale à un envahissement diffus de l'ensemble de la glande pendant l'intervalle de temps entre le TEP1 et le TEP2. Il est important de noter que dans ce cas précis, l'interprétation de l'échographie peut induire en erreur le clinicien en suggérant le diagnostic de thyroïdite bénigne. Une étude récente s'est intéressée aux données échographiques relatives aux métastases diffuses de la thyroïde et révélait que leur aspect était généralement une thyroïde élargie avec un parenchyme hétérogène [Kim HK et al. 2014]. Ainsi, le diagnostic de métastase thyroïdienne diffuse peut être considéré comme difficile. Par ailleurs, dans la même étude, le cancer du poumon était le primitif le plus fréquent en cas de métastases thyroïdiennes diffuses ($n = 9/13$). Ces résultats sont en contradictions avec d'autres séries précédentes qui rapportaient les cancers du rein et du sein comme les primitifs les plus fréquents, en cas de métastases à la thyroïde [Chung et al. 2012 ; Mirallié et al. 2005].

En conclusion, bien que les ITd en ^{18}F FDG-TEP/TDM correspondent généralement à une pathologie thyroïdienne bénigne, une CPAF peut être discutée dans des situations particulières, notamment en cas de présentation atypique ou d'anticorps antithyroïdiens négatifs afin exclure une atteinte métastatique diffuse de la thyroïde dans certains contextes néoplasiques.

3. Article

Ce case report a été publié dans « Clinical Nuclear Medicine » (1er auteur, IF 6.498) [Thuillier P et al. Clin Nuc Med 2018; 43: e310-1] (Annexe 2.3).

II. ANALYSE MULTI-PARAMETRIQUE EN ¹⁸FDG-TEP/TDM DES TUMEURS SURRENALIENNES

A. ETUDE 2 : Valeur diagnostique des indices de texture dans le diagnostic de malignité des tumeurs surrénaliennes fixant en ^{18}F FDG-TEP/TDM

Comme relaté dans le chapitre précédent, la ^{18}F FDG-TEP peut donc être indiquée en seconde intention pour caractériser une lésion surrénalienne [Mansmann et al. 2004]. En effet, la plupart des lésions surrénaliennes bénignes ont un SUVmax inférieur ou égal au BDF hépatique [Kandathil et al. 2015]. L'intérêt du SUVmax et des ratios TM/LM et TM/Lm dans le diagnostic de malignité des surrénaliennes a fait l'objet de nombreuses études. Différents cut-off ont donc été proposés pour prédire la malignité d'une lésion surrénale avec d'excellentes performances diagnostiques. Cependant, en utilisant celui permettant d'exclure le plus de lésion maligne et de s'approcher d'une sensibilité de 100% (TLR proche de 1), il peut exister des faux positifs en rapport avec des adénomes surrénaliens notamment fonctionnels, des kystes de l'endothélium surrénalien et des lésions inflammatoires et infectieuses [Boland et al. 2008; Low et al. 2012]. Notre travail s'est donc intéressé à l'intérêt additionnel de l'analyse de texture dans le cadre des tumeurs surrénaliennes fixant le ^{18}F FDG. Ce travail nous a également permis de définir des valeurs seuils de SUVmax et de TLR dans notre centre.

1. Rationnel

En anatomopathologie, l'hétérogénéité tumorale est l'une des caractéristiques de la malignité. En effet, il existe une forte corrélation entre l'hétérogénéité architecturale d'une tumeur et des critères anatomopathologiques de malignité tels que l'angiogénèse, l'hypoxie, la nécrose, la prolifération, la composition cellulaire et l'inflammation [Hockel et al. 1996 ; Kim et al. 2016 ; Budiawan et al. 2013]. L'hétérogénéité intratumorale visualisée en ^{18}F FDG-TEP/TDM, à savoir l'hétérogénéité spatiale de la distribution du radiotraceur dans une tumeur pourrait varier en fonction de ces critères anatomopathologiques [Van Velden et al. 2011 ; Pugachev et al. 2005 ; Van Baardwijk et al. 2008]. Malheureusement, les paramètres TEP quantitatifs conventionnels (SUV, MTV, TLR...) ne permettent pas d'évaluer l'hétérogénéité de l'absorption du ^{18}F FDG par la tumeur. Plusieurs études ont évalué les indices de texture considérés comme des critères pronostiques dans la prédiction de

l'évolution du patient (progression de la maladie et réponse au traitement). Néanmoins, il existe peu de données sur leurs performances diagnostiques de la radiomique dans la détection des tumeurs malignes. À notre connaissance, une seule étude récente a exploré les indices de texture ^{18}FDG -TEP/TDM pour caractériser une masse surrénalienne dans une cohorte de 35 patients [Nakajo et al. 2017].

L'hypothèse de notre étude était que les indices de texture pourraient améliorer les performances diagnostiques des paramètres de TEP quantitatifs conventionnels (SUVmax, TLR ratios) pour déterminer la malignité d'une lésion surrénalienne avide en ^{18}FDG .

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la valeur diagnostique supplémentaire potentielle des indices de texture dans une large cohorte de patients. Le deuxième objectif était de créer un score composite combinant des paramètres de TEP quantitatifs et des indices de texture permettant de différencier les lésions surrénaliennes bénignes et malignes.

2. Matériel et méthodes

Il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective. Tous les patients consécutifs adressés pour une ^{18}FDG -TEP/TDM au département de médecine nucléaire de CHRU de Brest entre juin 2012 et juin 2017 ont été screenés.

a. Population

Les critères d'inclusion étaient les suivants:

- Indication à une ^{18}FDG -TEP/TDM pour :
 - caractérisation d'une lésion surrénalienne connue et fixant le ^{18}FDG ;
 - découverte d'une tumeur surrénalienne fixant le ^{18}FDG dans le cadre d'une évaluation d'une tumeur maligne de primitif extra-surrénalien ;
 - découverte d'une tumeur surrénalienne fixant le ^{18}FDG dans le cadre d'un examen effectué pour un motif autre qu'une néoplasie (incidentalome surrénalien) ;

- Diagnostic confirmé histopathologiquement ou lors d'un examen d'imagerie de suivi.

Les critères d'exclusion étaient les suivants:

- Patients ayant exprimé leur opposition à l'utilisation de leurs données médicales ;
- Lésion surrénalienne non fixante au ^{18}F FDG (SUVmax inférieur au BDF hépatique) ;
- Phéochromocytome sans maladie métastatique connue (ne pouvant pas être classé comme bénin ou malin) et lésions surrénaliennes de malignité incertaine ;
- Perdu de vue.

L'étude a été menée conformément aux principes éthiques énoncés dans la Déclaration d'Helsinki, et aux réglementations françaises en vigueur en matière d'éthique et de protection des données. Tous les patients ont donné leur consentement écrit et éclairé pour l'utilisation de leurs données. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local (29BRC18.0047).

b. Évaluation clinique et classification des lésions surrénaliennes

Les données cliniques, l'indication de la ^{18}F FDG-TEP/TDM, les données histologiques et/ou le suivi morphologique ont été enregistrés.

Nous avons classé chaque lésion surrénalienne en deux groupes selon un gold standard composite alliant données histologiques et le suivi :

- Une lésion était classée comme lésion maligne surrénalienne (LSM) uniquement en cas de confirmation histopathologique.
- Une lésion était classée comme lésion surrénalienne bénigne (LSB) sur la base de données histopathologiques après biopsie ou sur les données d'imagerie de suivi (≥ 6 mois) de la lésion. La bénignité a été présumée lorsque la masse surrénalienne restait stable sur le plan morphologique et/ou métabolique [Guerin et al. 2017 ; Nakajo et al. 2017].

c. Acquisition des images

Les images ^{18}F FDG-TEP/TDM étaient acquises sur un système Biograph™ mCT (Siemens healthineers®, Erlangen, Allemagne). Les patients devaient être à jeun au moins 6 heures avant l'injection et la glycémie devait être inférieure à 7 mmol/L avant injection intraveineuse. L'acquisition était réalisée 60 minutes après l'injection d'environ 4 MBq/kg de ^{18}F FDG (IBA Molecular Imaging®, Saclay, France).

La TDM était réalisée après injection de produit de contraste intraveineux à base d'iode (1.5 mL/kg), en l'absence de contre-indication. Le TDM était composé de 64 barrettes de détection. Le protocole standard d'acquisition était : 120 kV, 80 mAs champ de vue transaxial 700 mm, collimation de 16 x 1.2 mm, pitch 1.

Les images TEP étaient acquises dans la direction craniale-caudale en utilisant un protocole corps entier (2 minutes par pas) et ont été reconstruites sans et avec correction d'atténuation en utilisant un algorithme de reconstruction itérative (Osem 3D) avec correction de ToF et de la réponse impulsionnelle (PSF) (Siemens healthineers® TrueX™). Les images ont été corrigées pour tenir compte des coïncidences aléatoires, de la dispersion et de l'atténuation à l'aide des données tomographiques. Les images en TEP ont été lissées à l'aide d'un filtre gaussien (2 mm de largeur à mi-hauteur). La taille de la matrice transaxiale de reconstruction était de 200 x 200 voxels et la taille du voxel était de 4.07 x 4.07 x 2 mm.

d. Analyse d'image

Toutes les lésions surrenaliennes ont été analysées avec le logiciel Syngovia®.

Une approche basée sur le SUV a été utilisée pour déterminer les paramètres quantitatifs de la TEP. Toutes les tumeurs ont ensuite été segmentées à l'aide d'une méthode de seuil SUV fixe définissant un contour 3D autour de voxels égal à plus de 40% du SUVmax permettant de calculer en premier lieu 3 paramètres métaboliques de la TEP (SUVmax, MTV et TLG). Une ROI de 5 cm de diamètre placée sur le lobe hépatique droit permettait ensuite de calculer les ratios TLR entre le SUVmax tumoral et le SUVmax ou SUVmean hépatique : TM/LM et TM/Lm respectivement.

Le logiciel LIFEx® (www.lifexsoft.org) a ensuite été utilisé pour l'analyse de texture d'images TEP. Toutes les tumeurs ont également été segmentées en utilisant la même méthodologie que celle mentionnée ci-dessus (40% des SUV max), seuil déjà choisi lors d'études précédentes sur d'autres cancers solides (figure 13) [Dibble, et al. 2012 ; Paidpally et al. 2014 ; Abgral et al. 2016]. Dans la VOI, les intensités d'absorption du ^{18}F FDG ont été rééchantillonnées avec une méthode de discrétisation absolue avec 64 valeurs et des limites définies de 0 à 30 valeurs de SUV. Dans chaque VOI, 31 indices de texture ont été calculés à l'aide du logiciel LIFEx (Supplemental Data 1) [Orlhac et al. 2017]. Les indices de texture ne peuvent être calculés que pour des VOI égaux ou supérieurs à 64 voxels et ne contenant qu'un seul cluster. Pour les VOI contenant plusieurs clusters, le plus représentatif était sélectionné manuellement en fonction de son intensité et de son volume.

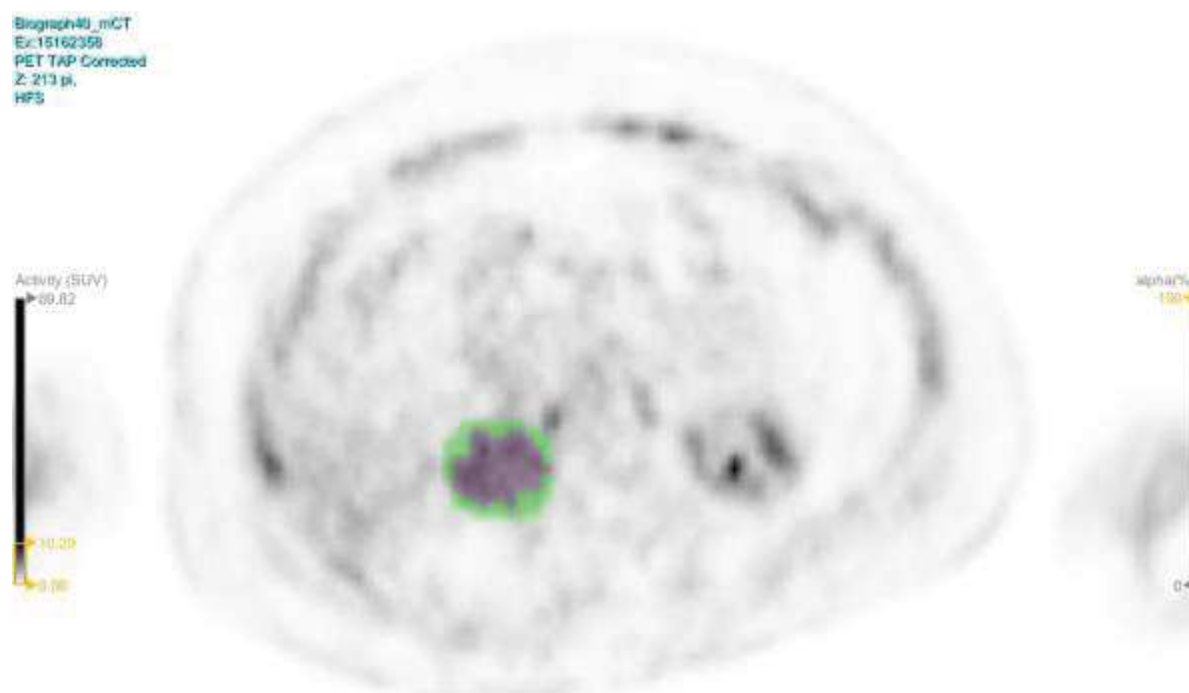


Figure 13: Segmentation de la lésion surrénalienne en utilisant un cut-off à 40% de SUVmax (volume tumoral segmenté en violet).

e. Analyse statistique

Les données qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de fréquences. Les données quantitatives continues ont été décrites en termes de moyennes avec écart-types et/ou de médianes [IQ]. Le test U de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les groupes.

L'analyse ROC a été utilisée pour évaluer les performances diagnostiques de chaque variable (afin de différencier les LSB et les LSM). L'indice de Youden a été utilisé pour trouver le meilleur cut-off de chaque variable [Youden. 1950]. L'AUC, la sensibilité, la spécificité et l'efficacité diagnostique ont été rapportées. Seuls les paramètres ayant une valeur significative d'AUC supérieure à 0.5 ont été sélectionnés. La corrélation entre les paramètres a été estimée à l'aide d'un test de Pearson pour les variables quantitatives. Ensuite, les groupes d'indices de texture et de paramètres quantitatifs standards en TEP hautement corrélés ($r > 0.8$) ont été extraits avec la même méthode que celle suggérée par Orlhac et al. [Orlhac et al. 2014 ; Orlhac et al. 2017 ; Guezennec et al. 2018]. Un paramètre de chaque groupe indépendant a ensuite été sélectionné pour l'analyse.

Comme suggéré par Nakajo et al., un système de score a été développé en combinant des paramètres métaboliques d'imagerie et quatre indices de texture (avec une AUC > 0.8) donnant les meilleures performances en analyse ROC pour le diagnostic de malignité [Nakajo et al. 2017]. La première étape consistait à coter la lésion pour chaque paramètre : 0 (négatif) ou 1 (positif) en utilisant chaque valeur seuil. Ensuite, les scores étaient additionnés et utilisés pour différencier les LSB et les LSM (scores de 0 à 5).

Dans le groupe LSM, nous avons également effectué une analyse complémentaire pour évaluer les performances diagnostiques de chaque variable sélectionnée afin de distinguer les tumeurs primitives des métastases surrenaliennes à l'aide d'un test de Mann-Whitney.

Le niveau de signification de la valeur p était de 0.05. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel XLStat Life™ (Addinsoft®, Paris, France).

3. Résultats

a. Population

Parmi tous les patients ayant bénéficié d'une ^{18}F FDG-TEP/TDM, 99 patients présentant une ou plusieurs lésions surrenaliennes étaient éligibles.

Dix-sept patients ayant une lésion potentiellement maligne n'ont pas subi de chirurgie ($n=12$) ou ont été perdus de vue ($n=5$). Parmi les 82 patients restants, 21 ayant été

opérés ont été exclus en raison du diagnostic anatomo-pathologique (phéochromocytome, lésion surrénalienne à potentiel de malignité incertain). Parmi les 61 patients restants, 8 ont également été exclus (SUV max $\leq$ BDF hépatique (n=4), problème technique (n=2), VOI de la tumeur segmentée trop petite (n=2)). Les indices de texture ont été calculés dans 53 lésions chez 53 patients [homme = 26 (50.9%), femme = 27 (49.1%)] avec un âge médian de 62 ans [interquartile IQ (50-68)]. Vingt-cinq patients avaient une lésion surrénalienne gauche et 27 une lésion surrénalienne droite. Un patient présentait des lésions surrénaliennes bilatérales, mais une seule a été opérée et ensuite incluse dans l'analyse. Le diamètre lésionnel médian était de 34mm [IQ (22-70)].

Trente-sept lésions étaient finalement malignes et 16 bénignes. Parmi les 37 lésions malignes, 22 étaient des métastases (poumon (n=11), rein (n=5), côlon (n=3), mélanome (n=1), léiomyosarcome (n=1) et adénocarcinome de primitif inconnu (n=1)) et 15 étaient des lésions surrénaliennes primitives (corticosurréalome (n=11), lymphome (n=3), TNE (n=1)). Parmi les 16 lésions surrénaliennes bénignes, 11 étaient histologiquement confirmées et 5 considérées comme telles avec un suivi médian de 3.0 ans (min-max (2-7)). Les indications initiales de la ^{18}F FDG-TEP/TDM étaient la caractérisation d'une lésion surrénalienne connue chez 26 patients (49.1%) et l'évaluation d'une tumeur maligne primitive extra-surrénalienne chez 27 patients (50.9%). La figure 14 illustre l'organigramme de l'étude.

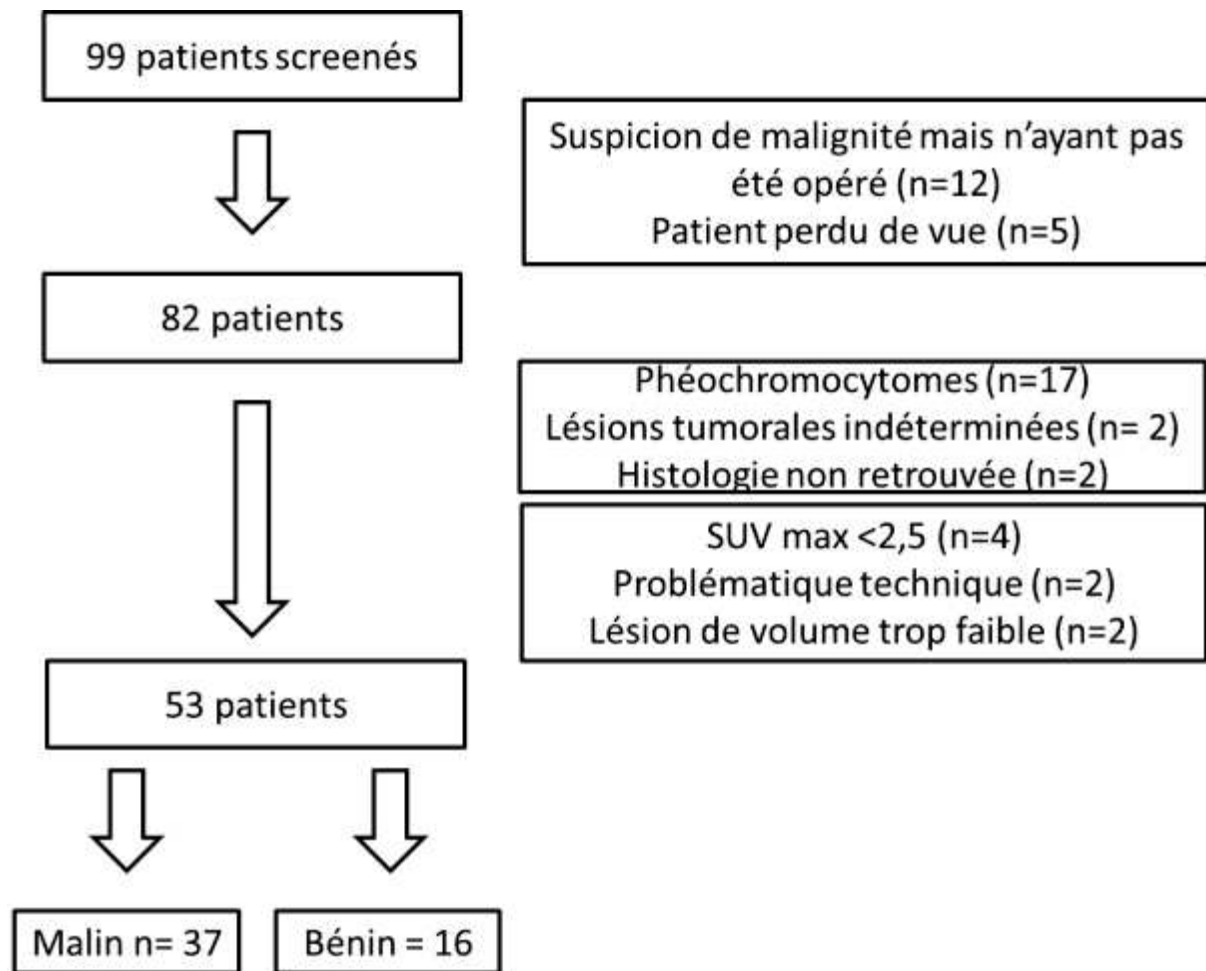


Figure 14 : Flowchart de l'étude

b. Paramètres quantitatif TEP et indices de textures

Sélection des paramètres

Concernant les paramètres métaboliques TEP quantitatifs, l'AUC du SUVmax, du TM/LM et du TM/Lm était significativement supérieure à 0.5.

Concernant les indices de textures, l'AUC de 13 indices était significativement supérieure à 0.5.

Parmi ces 16 paramètres (3 quantitatifs et 13 texturaux) avec une AUC > 0.5, une analyse de corrélation a été réalisée selon la méthode de Orlhac et al. [Orlach et al. 2014] permettant d'extraire 7 groupes de paramètres fortement corrélés ($r > 0.8$) (tableau 21).

Groupe	Paramètres corrélés ($r > 0.8$)
G1	SUVmax, TM/LM, TM/Lm, SRHGE, HGRE, SZHGE, HGZE
G2	Contrast _{GLCM} , Contrast _{NGLDM} , Dissimilarity
G3	Entropy _{GLCM}
G4	SRE
G5	LRHGE
G6	RLNU, GLNU, ZLNU
G7	SZE

Tableau 21 : Groupes des paramètres fortement corrélés ($r > 0.8$).

Analyse ROC

Neuf paramètres ont finalement été étudiés: trois d'entre eux étaient les paramètres TEP quantitatifs (SUVmax, TM/LM, TM/Lm) de G1 et 6 des indices de texture de G2 à G7 (Contrast_{GLCM}, Entropy_{GLCM}, SRE, LRHGE, SZE, ZLNU). Le tableau 22 présente l'AUC avec les intervalles de confiance à 95% et les performances diagnostiques de chaque paramètre.

Paramètres	AUC	IC 95%	p value	Cut-Off	Se (%)	Sp (%)	ED(%)
SUVmax	0.89	[0.79-0.98]	<0.001	6.96	78.4	87.5	81.1
TM/Lm	0.87	[0.77-0.97]	<0.001	3.09	75.7	87.5	79.2
TM/LM	0.86	[0.76-0.96]	<0.001	1.45	81.1	75.0	79.2
Contrast_{GLCM}	0.83	[0.70-0.96]	<0.001	7.33	86.5	75.0	83.0
Entropy	0.80	[0.68-0.92]	<0.001	1.59	89.2	62.5	81.1
SRE	0.69	[0.53-0.85]	0.03	0.91	78.4	68.8	75.5
LRHGE	0.85	[0.75-0.96]	<0.001	247.80	67.6	93.8	75.5
SZE	0.81	[0.68-0.94]	<0.001	0.58	75.7	81.3	77.4
ZLNU	0.87	[0.78-0.96]	<0.001	34.70	64.9	100.0	75.5

Tableau 22 : Performances diagnostiques des paramètres métaboliques TEP et des indices de texture

AUC avec intervalle de confiance à 95% (IC95%); (Sensibilité (Se); Spécificité (Sp); ED (Efficacité diagnostique))

Concernant, les paramètres TEP quantitatifs, le SUVmax avait l'AUC la plus élevée de notre cohorte (0.89 IC95% [0.79-0.98]) avec une valeur seuil de 7.0.

Pour les indices de texture, le ZLNU avait l'AUC la plus élevée (0.87 IC95% [0.78-0.96]) avec une valeur seuil de 34.7 et une spécificité de 100%.

Aucune différence significative de l'AUC n'a été constatée entre le SUVmax et le ZLNU ($p = 0.688$).

Les courbes ROC sont présentées séparément dans la figure 15 pour les paramètres TEP quantitatifs et dans la figure 16 pour les indices de texture.

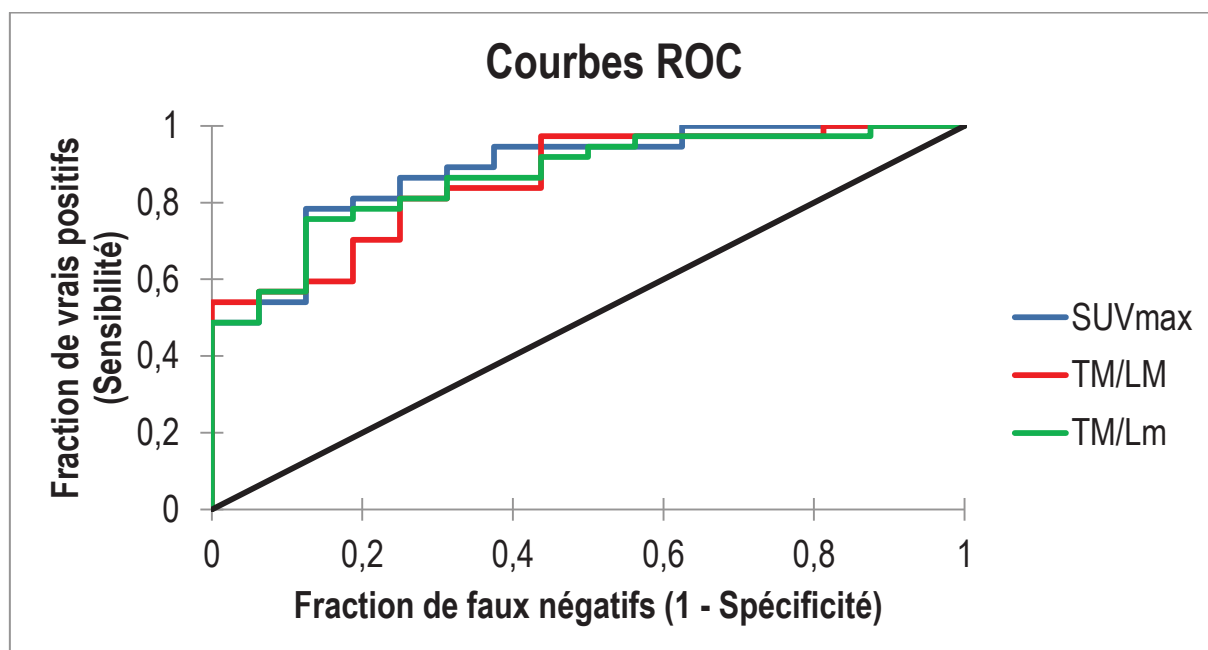


Figure 15 : Courbes ROC avec AUC des paramètres TEP métaboliques : SUVmax, TM/LM, TM/Lm pour prédire la malignité d'une lésion surrénalienne

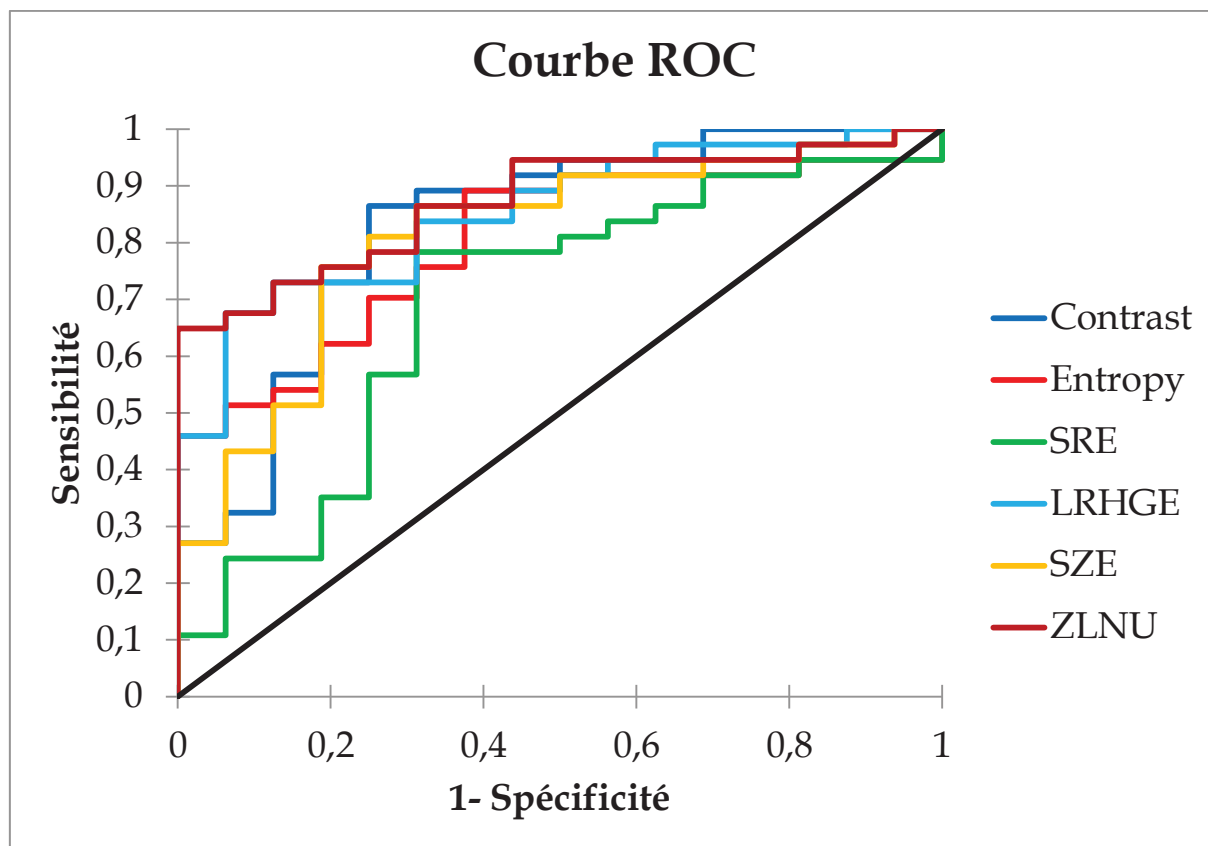


Figure 16 : Courbes ROC avec AUC des paramètres de texture pour prédire la malignité d'une lésion surrénalienne

Dans le groupe LSM, l'analyse de sous-groupe réalisée pour distinguer les cancers surrénaliens primitifs des métastases surrénaliennes a montré que le SUVmax, le TM/LM, et le TM/Lm étaient significativement plus élevés dans les cancers surrénaliens primitifs par rapport aux métastases. Nos résultats montrent que l'Entropy_{GLCM}, le LRHGE et le ZLNU étaient significativement plus élevés dans les cancers surrénaliens primitifs par rapport aux métastases. Le ZLNU présente les meilleures performances pour différencier le cancer surrénalien primitif des métastases surrénaliennes (AUC = 0.91 (IC95% [0.79-1.00]; p<0.001) (tableau 23).

Paramètres	Cancer primitif de la surrénale (n=15)	Métastase surrénalienne (n=22)	AUC [IC95%]	p value
SUVmax	17.8 [14.1-28.9]	8.3 [6.8-13.9]	0.83 [0.68-0.98]	0.002
TM/Lm	5.4 [4.2-6.8]	2.1 [1.45-3.73]	0.80 [0.63-0.97]	0.006
TM/LM	7.8 [6.2-10.5]	3.2 [2.6-6.2]	0.81 [0.64-0.98]	0.005
Contrast_{GLCM}	39.2 [23.1-94.1]	27.8 [13.6-51.0]	0.66 [0.46-0.87]	0.191
Entropy_{GLCM}	2.48 [2.04-2.69]	1.8 [1.7-2.0]	0.81 [0.61-1.00]	0.002
SRE	0.93 [0.92-0.95]	0.95 [0.91-0.96]	0.46 [0.24-0.68]	0.531
LRHGE	799.1 [627-2629]	252.2 [155.8-448.8]	0.81 [0.65-0.97]	0.007
SZE	0.64 [0.59-0.78]	0.64 [0.57-0.71]	0.57 [0.36-0.81]	0.572
ZLNU	963.0 [112.9-1860.0]	23.3 [13.0-80.9]	0.91 [0.79-1.00]	<0.0001

Tableau 23: Comparaison des paramètres métaboliques TEP et des indices de texture dans les cancers primitifs de la surrénale et les métastases surrénaliennes

Système de scores

Pour développer le système de score, les 4 indices de texture les plus prédictifs avec une AUC > 0.85 (Contrast_{GLCM}, LRHGE, SZE et ZLNU) ont été combinés avec un paramètre TEP quantitatif: SUVmax (score 1), TM/LM (score 2). Un score de texture unique avec les 4 mêmes indices de texture les plus prédictifs a également été testé (score 3).

Aucune différence significative en termes d'AUC n'a été trouvée entre chacun des 3 scores et le SUVmax seul. Les performances diagnostiques et les courbes ROC sont présentées dans le tableau 24 et la figure 17.

Score	AUC	IC 95%	p value	Cut-Off	Se (%)	Sp (%)	Pré(%)
Score 1	0.886	[0.78-0.99]	<0.0001	1	86.5	81.3	84.9
Score 2	0.869	[0.76-0.97]	<0.0001	3	70.3	93.8	77.4
Score 3	0.872	[0.76-0.98]	<0.0001	1	83.8	87.5	84.9

Tableau 24: Performances diagnostiques de chaque score (Contrast_{GLCM}, LRHGE, SZE, ZLNU avec le SUVmax (score 1); avec TM/LM (score 2); seuls (score 3))

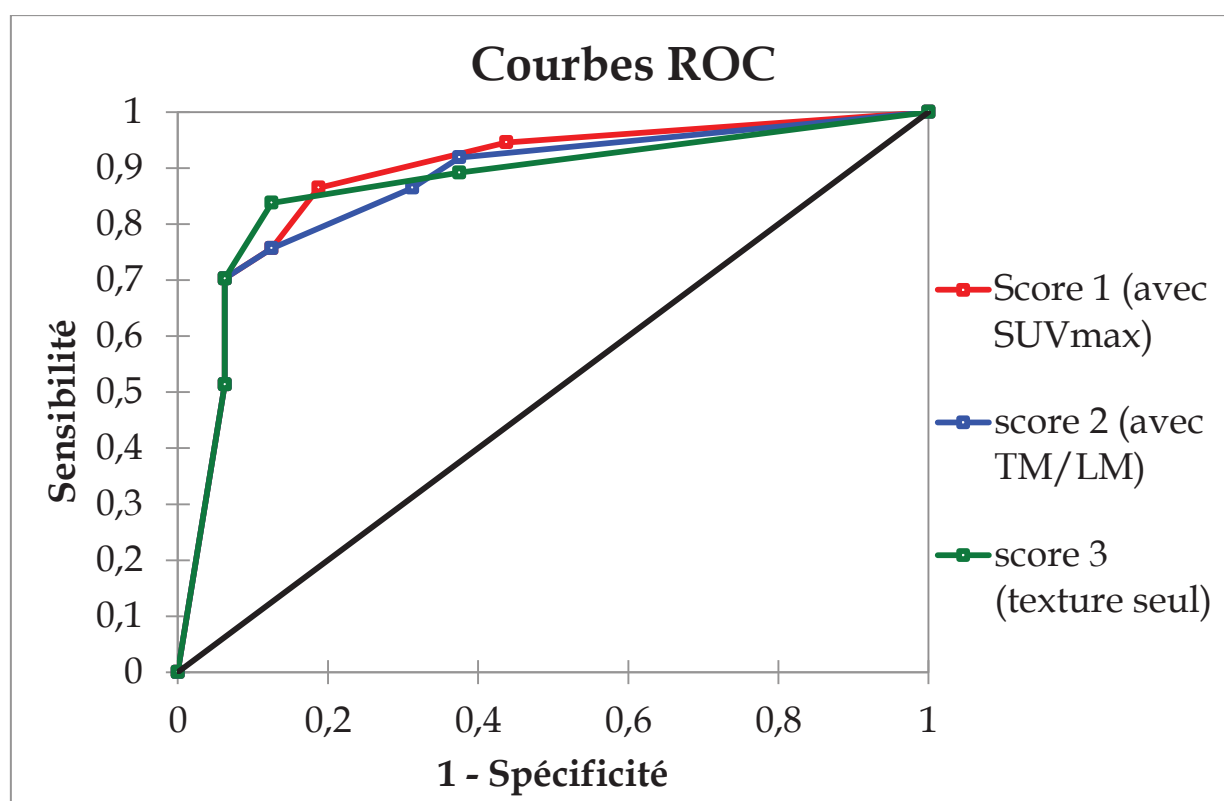


Figure 17: Courbes ROC avec AUC de chaque score pour prédire la malignité d'une lésion surrénalienne

4. Discussion

Dans cette étude, nous avons évalué la valeur diagnostique ajoutée des indices de texture en TEP pour le diagnostic de malignité chez les patients présentant des lésions surrénaliennes avides de ¹⁸FDG. À notre connaissance, il s'agit de la deuxième étude

évaluant les performances diagnostiques des indices de texture en TEP dans une telle situation. Ainsi, notre étude a mis en évidence les excellentes performances diagnostiques de plusieurs indices de texture ($\text{Contrast}_{\text{GLCM}}$, LRHGE, SZE et ZLNU). Le ZLNU a montré la plus haute valeur d'AUC (0.87) et le $\text{Contrast}_{\text{GLCM}}$ la meilleure efficacité diagnostique (83%). Ces résultats étaient comparables mais non significativement supérieurs aux paramètres TEP métaboliques car la valeur d'AUC du SUVmax était de 0.89 dans notre analyse ROC. Nous avons développé un système de score combinant un paramètre TEP et quatre indices de texture, mais les performances diagnostiques n'étaient pas meilleures que les paramètres TEP quantitatifs seuls.

Dans notre population, nous avons inclus uniquement les lésions présentant un SUV max supérieur au BDF hépatique. En effet, que ce soit en analyse visuelle ou sur les approches TLR, les lésions ayant une fixation inférieure au BDF hépatique sont très rarement malignes [Kim et al. 2018]. De plus, nous avons choisi d'exclure le phéochromocytome car l'analyse anatomo-pathologique ne permet pas de faire le diagnostic de malignité dans une telle lésion. En effet, le diagnostic de malignité nécessite la présence de métastases [Eisenhofer et al. 2004].

En ce qui concerne l'analyse de texture, Nakajo et al. a récemment évalué plusieurs indices mais uniquement dans de volumineuses tumeurs fixant le ^{18}F FDG ($\text{MTV} > 10.0 \text{ cm}^3$). Dans leur étude, l'entropie s'est révélée être un bon paramètre pour prédire le diagnostic de malignité ($\text{AUC} = 0.76$; efficacité diagnostique = 82.9%), ce qui correspond à nos résultats ($\text{AUC} = 0.80$; $\text{Acc} = 81.1\%$). De plus, ils ont montré que l'indice de variabilité d'intensité (GLNUz) présentait une excellente performance diagnostique ($\text{AUC} = 0.78$; efficacité diagnostique = 85.7%). Nous n'avons pas sélectionné le GLNUz dans notre étude, car il était fortement corrélé avec ZLNU et ses performances étaient inférieures ($\text{AUC} = 0.74$; efficacité diagnostique = 71.7%). Enfin, le ZLNU n'était pas discriminant pour eux, alors que les performances diagnostiques étaient excellentes dans notre étude ($\text{AUC} = 0.87$; efficacité diagnostique = 75.5%). Cet écart de résultats pourrait être attribué à la différence de critères d'inclusion entre les deux études. Contrairement à Nakajo et al. nous avons exclu le phéochromocytome pour les raisons sus-mentionnées. Ainsi, dans cette étude, la valeur moyenne de ZLNU était plus faible dans l'adénome surrénalien (99.4 ± 72.1 ; $n = 4$) que dans le phéochromocytome (330.4 ± 250.8 ; $n = 9$) ainsi que dans les métastases surrénaliennes (418.3 ± 366.4 ; $n = 13$). De plus, notre méthode de segmentation utilisait le seuil relatif du

SUV (40% du SUV max) au contraire d'un seuil absolu ($SUV > 2.5$) dans leur série [Nakajo et al. 2017].

Dans une analyse de sous-groupes, nos résultats suggèrent également que ZLNU pourrait être utile pour différencier le cancer primitif de la surrenale des métastases surrenales ($AUC = 0.906$). Ce résultat mérite d'être évalué dans une future étude prospective.

Notre étude a confirmé les excellentes performances diagnostiques des 3 paramètres TEP quantitatifs SUVmax, TM/LM et TM/Lm avec une AUC de 0.89, 0.86 et 0.87 respectivement. Ces données sont cohérentes avec la littérature [Kim et al. 2018 ; Groussin et al. 2009 ; Guérin et al. 2017]. Ainsi, Groussin et al. ont étudié les performances des paramètres TEP pour discriminer les adénomes surrenaliens des corticosurrenalomes dans une population de 77 patients sans antécédents de cancer. Les auteurs ont utilisé une valeur seuil de 1.45 de TM/LM avec une sensibilité et une spécificité respectives de 100 et 88%. En ce qui concerne le SUVmax, les auteurs suggéraient une valeur seuil de 3.4 (sensibilité et spécificité de 100% et 70% respectivement) [Groussin et al. 2009]. Plus récemment, Guérin et al. ont évalué de manière prospective la performance de la ^{18}F FDG-TEP/TDM dans le diagnostic de malignité des tumeurs surrenaliennes chez des patients sans antécédent de cancer. Le SUVmax, le TM/LM et le TM/Lm montraient d'excellentes performances diagnostiques avec des seuils respectifs de 4.1, 1.5 et 2.8 pour différencier les lésions bénignes des lésions malignes [Guérin et al. 2017]. Alors que nos valeurs de TM/LM et de TM/Lm sont comparables à celles trouvées dans leurs études, le seuil de SUVmax est plus élevé dans notre série (6.96 contre 3.4 dans Groussin et al. [Groussin et al. 2009] et 4.1 dans Guérin et al. [Guérin et al. 2017]). Nous émettons l'hypothèse que cette différence est due à l'utilisation de générations différentes de machine TEP entre les études. En effet, nous avons utilisé un système avec correction du ToF plus sensible, augmentant ainsi les valeurs SUVmax lésionnels mais sans conséquences sur les ratios TLR.

En combinaison avec les paramètres TEP, les indices de texture n'ont pas permis d'augmenter les performances de diagnostic dans notre série. Les scores 1 et 2, combinant les quatre indices de texture les plus prédictifs avec le SUVmax ou le TM/LM, ont montré une AUC de 0.88 et 0.86 respectivement et étaient comparables au SUVmax seul ($AUC = 0.89$). Ces résultats ne concordaient pas avec ceux de Nakajo et al. qui proposaient un système de notation combinant SUVmax avec 3 indices de texture (entropie, homogénéité et GLNUz). Leur score permettait ainsi de détecter une tumeur maligne avec une sensibilité, une

spécificité et une précision de 100%, 84.6% et 94.3%, respectivement (AUC = 0.97) [Nakayo et al. 2017].

Dans notre étude, nous avons choisi un seuil relatif du SUV (40% du SUVmax) comme méthode de segmentation des lésions. Contrairement à l'étude de Nakajo et al. [Nakayo et al. 2017], nous pensons qu'une valeur absolue de seuil du SUV (> 2.5) pourrait diminuer la reproductibilité entre sites. En effet, l'utilisation de systèmes ToF et de différents algorithmes de reconstruction, y compris la PSF, améliore le rapport signal sur bruit et réduit l'effet de volume partiel, mais conduit à un SUV plus élevé [Brendle et al. 2015 ; Akamatsu et al. 2014].

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agissait d'une étude rétrospective et nos valeurs seuils pour chaque indice de texture devraient être confirmées dans des études de cohorte prospectives. Deuxièmement, nous avons inclus les lésions surrénaliennes avec un volume minimum de 2.12 ml équivalent à 64 voxels (la taille du voxel était de 4.07 x 4.07 x 2 mm). Enfin, nous n'avons effectué aucune analyse de reproductibilité dans notre étude.

En conclusion, nous avons mis en évidence les excellentes performances de plusieurs indices de texture en TEP (Contrast_{GLCM}, LRHGE, SZE et ZLNU) pour le diagnostic de malignité des lésions surrénaliennes fixant le ¹⁸FDG. Cependant, ces paramètres ne semblent pas fournir de valeur diagnostique ajoutée par rapport aux paramètres TEP quantitatifs, tels que le SUVmax, le TM/LM et TM/Lm. La combinaison d'indices de texture et de paramètres TEP quantitatifs dans un système de score composite n'améliorait pas les performances diagnostiques comme cela avait pu être suggéré par 1 équipe. Des études prospectives sont donc nécessaires pour obtenir des résultats plus concluants.

5. Article

Ces données ont fait l'objet d'une communication orale au congrès « Société Francophone de Médecine Nucléaire » [Med Nucl 2018; 42: 133-4. (O05)] et ont été publiées dans « The Quarterly Journal Of Nuclear Medicine and Molecular Imaging » (1er auteur, IF 2.368) [Thuillier P et al. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Mar 25. doi: 10.23736/S1824-4785.19.03138-8] (Annexe 2.4).

III. ANALYSE MULTI-PARAMETRIQUE EN ^{68}Ga - DOTATOC-TEP/TDM DES TUMEURS NEUROENDOCRINES

A. Protocole GAPET-NET : « Intérêt pronostique d'une acquisition dynamique TEP corps entier en imagerie TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTATOC pré-thérapeutique des tumeurs neuroendocrines »

1. Introduction

L'ensemble des études présentées dans ce travail s'inscrivent dans le cadre du protocole de recherche monocentrique GAPET-NET « Intérêt pronostique d'une acquisition dynamique TEP corps entier en imagerie TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTATOC pré-thérapeutique des tumeurs neuroendocrines » dont je suis le co-investigateur principal.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la valeur pronostique du coefficient de diffusion K_i issu d'une acquisition dynamique 4D corps entier en ^{68}Ga -DOTATOC TEP/TDM chez les patients présentant une TNE bien différenciée grade I ou II selon la classification OMS et la comparer à celle du SUVmax issu d'une acquisition statique 3D conventionnelle.

2. Matériel et méthodes

a. Population

Les critères d'inclusion des patients inclus dans cette étude sont les suivants :

- Patient majeur ≥ 18 ans ;
- Présentant une tumeur neuroendocrine primitive bien différenciée de grade 1 ou 2 (G1 ou G2) ;
- Ayant une indication de réalisation d'une TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC ;
- Ayant formulé sa non-opposition.

Sur la base d'un screening rétrospectif sur les 5 dernières années des indications d'examens de SRS réalisés dans le service de Médecine Nucléaire du CHRU de Brest, 80 dossiers en moyenne de patients éligibles ont été retrouvés par an. A partir de ces données et en tenant compte des disponibilités machines TEP du service pour la réalisation de ces examens spécifiques, il a été envisagé la sélection d'une quarantaine de patients par an. La

durée d'inclusion des patients est de 3 ans et le nombre de patients à inclure a donc été fixé à 120.

b. Critère d'évaluation principal

Chaque patient sera suivi durant une période de 24 mois, pour le calcul du end-point (SSP et survie sans récidence (SSR)). Le critère d'évaluation principal sera composite et portera sur l'évaluation de la valeur pronostique du Ki lésionnel en comparaison du SUVmax sur la survie sans évènement :

- SSP chez les patients présentant une TNE bien différenciée métastatique (G1 ou G2) selon la classification OMS
- SSR chez les patients présentant une TNE bien différenciée localisée (G1 ou G2) selon la classification OMS

Dans le cadre de notre étude, la SSP ou la SG seront évaluées selon un Gold Standard basé sur l'association de données composites, la confirmation anatomopathologique de toutes les lésions restant impossible chez ce type de pathologie très fréquemment multi-métastatique. La RCP RENATEN statuera ainsi sur la progression ou non de la maladie à partir de l'ensemble des données biologiques et/ou anatomopathologiques et/ou d'imagerie morphologique (TDM thoraco-abdomino-pelvien et/ou IRM hépatique) et/ou fonctionnelle (TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTATOC et/ou TEMP/TDM à l' ^{111}In -Pentétréotide).

Les études détaillées dans la suite de ce travail font état des données colligées après 1 an d'inclusion des patients dans le protocole GAPET-NET. La méthodologie précise de l'acquisition dynamique et le détail des données recueillies y seront détaillés :

- Faisabilité d'une acquisition dynamique corps entier en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM
- Intérêt d'une acquisition dynamique corps entier pour différencier les TNE pancréatiques des fixations physiologiques de l'uncus pancréatique en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM
- Comparabilité des paramètres quantitatifs issus des acquisitions ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM et ^{177}Lu -DOTATATE-TEMP/TDM

B. ETUDE 3 : Faisabilité d'une acquisition dynamique corps entier en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM

1. Rationnel

Les protocoles actuels de TEP en routine clinique reflètent le modèle établi de la médecine nucléaire traditionnelle, en ce sens qu'ils sont optimisés pour une évaluation qualitative plutôt que quantitative. Le radiotraceur est administré au patient, qui attend ensuite généralement un certain temps avant une acquisition statique des images. Cette période d'absorption doit permettre au radiotraceur de s'accumuler dans les organes d'intérêt et, dans certains cas, au traceur de se laver des organes environnants. Cependant, la distribution du radiotraceur est un processus dynamique qui varie considérablement entre les tumeurs et les organes normaux et entre les patients. En ^{18}F FDG-TEP/TDM, de nombreuses études ont pu démontrer l'intérêt de quantifier l'absorption de traceur basée sur des approches de modélisation compartimentale et permettent ainsi d'améliorer à la fois la caractérisation de la tumeur et le suivi de la réponse au traitement par rapport à une acquisition statique [Rahmim et al. 2019]. Avant l'avènement des machines TEP/TDM « ToF », la méthode d'acquisition dynamique (4D) ne pouvait uniquement se faire que sur 1 pas ou champ de vue (10-15cm de longueur patient) et se limitait ainsi en une analyse « région » de l'organisme, constituant une limite dans l'évaluation d'une pathologie multifocale métastatique (fortement prévalente pour les TNE). Il a été récemment développé des protocoles d'acquisition multi-pas ou en « flow motion » réalisables sur ces machines de nouvelle génération rendant possible une analyse dynamique 4D « corps entier » [Karakatsanis et al. 2015].

Dans le cadre de l'exploration des TNE par TEP/TDM aux ^{68}Ga -DOTApeptides, quelques études ont déjà pu ainsi montrer les limites du SUVmax pour la quantification du signal tumoral. Ainsi, l'étude de Haug et al. a évalué l'expression des SSTR tumorales chez 27 patients atteints d'une TNE métastatique ayant bénéficié de l'examen. Un score d'expression immunohistochimique des SSTR (négatif : score 0 ; modérée : score 1 ; élevé, les scores 2 et 3) était utilisé. Le SUVmax était significativement plus faible chez les patients n'exprimant pas de SSTR par rapport à ceux l'exprimant ($p < 0.05$). Cependant, 3 des 5 TNE

avec un score de 0 montraient une forte absorption de ^{68}Ga -DOTATATE. De plus, il était retrouvé une corrélation significative mais restant modérée ($r = 0.40$, $p < 0.05$) avec le score d'expression immunohistochimique [Haug et al. 2010]. Un des défis avec la TEP/TDM aux ^{68}Ga -DOTApeptides est que le volume de distribution est limité aux tissus qui absorbent le traceur contrairement au ^{18}F FDG qui va être utilisé par globalement l'ensemble des organes, ce qui peut affecter la quantification de SUV [Ilan et al. 2019]. L'étude de Velikyan et al. a étudié l'intérêt d'une acquisition dynamique en TEP/TDM pour deux radiotraceurs des TNE: le ^{68}Ga -DOTATOC et le ^{68}Ga -DOTATATE. Les auteurs ont étudié la corrélation entre le SUVmax (issu de l'acquisition statique) et la constante d'absorption K_i (issue de l'acquisition dynamique). Les résultats montraient l'absence de corrélation linéaire entre le SUVmax et le K_i [Velikyan et al. 2014] sur une cohorte de 10 patients. Il était en effet montré que le SUVmax n'augmentait plus pour des valeurs de K_i supérieures à 0.2 ml/min/ml. Les auteurs suggéraient ainsi que le SUV ne reflétait pas correctement la densité de récepteurs pour les tumeurs à haute expression de SSTR et pouvait conduire à une sous-estimation de leur expression dans certains cas. Des hypothèses ont été proposées pour expliquer ce phénomène. La biodisponibilité du peptide dans le plasma pourrait être un facteur limitant pour l'absorption du radiotraceur chez les patients ayant une masse tumorale importante avec une expression élevée de SSTR. Une autre explication pourrait être la présence d'une « valeur plateau » correspondant à la saturation des SSTR avant son recyclage à la surface cellulaire. Ces études n'ont cependant pas utilisé la méthode d'acquisition dynamique 4D « corps entier » mais uniquement 4D « région ».

A ce jour, aucun travail n'a été effectué pour montrer l'intérêt d'une acquisition dynamique corps entier en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM (avec extraction du K_i par analyse de Patlak) pour la prise en charge diagnostique, l'évaluation thérapeutique mais également le pronostic des patients présentant une TNE, comme cela a déjà pu être suggéré en TEP/TDM au ^{18}F FDG pour d'autres types de tumeurs solides [Karakatsanis et al. 2015].

Ceci a donc été l'objet du projet de recherche prospectif GAPET-NET dont je suis le co-investigateur principal et qui a été validé par le CPP.

L'objectif principal de cette étude préliminaire est de présenter la faisabilité d'une acquisition dynamique 4D corps entier en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM dans une large population de patients présentant une TNE et de comparer nos résultats aux études menées sur des acquisitions dynamiques.

Les objectifs secondaires étaient :

- Analyser les valeurs des paramètres statiques et dynamiques des fixations physiologiques et lésionnelles en fonction des caractéristiques de la cohorte ;
- Etudier la corrélation entre les paramètres statiques (SUVmean) et dynamique (Ki) ;
- Etudier la valeur des rapports TLR et TSR pour les paramètres statiques et les paramètres dynamiques afin d'évaluer le contraste dans l'image ;
- Etudier les performances diagnostiques des paramètres statiques et dynamique (Ki) pour discriminer les patients ayant une TNE localisée des patients avec une TNE localement avancée ou métastatique.

2. Matériels et méthodes

Cette étude princeps s'inscrit donc dans le cadre d'étude prospective GAPET-NET (NCT03576040).

a. Population

Les patients ayant bénéficié d'une acquisition dynamique sur la première année de l'étude (entre le 15 juillet 2018 et le 15 juillet 2019) ont été inclus.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patient majeur ≥ 18 ans, présentant une TNE primitive bien différencié de grade 1 ou 2 (G1 ou G2), ayant une indication de réalisation d'une ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM, ayant formulé sa non-opposition.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants : patient mineur <18 ans, autre type de tumeurs, contre-indication au traceur (grossesse, allaitement), refus de participation.

b. Caractéristiques de la cohorte

Pour chaque patient étaient recueillies :

- les caractéristiques démographiques (âge, sexe) et anthropométriques (poids, taille, index de masse corporelle (IMC)), les antécédents personnels connus de pathologie prédisposant aux TNE (NEM1 ou autres), la date du diagnostic, la présence d'un éventuel syndrome sécrétant : (SC, SZE, insulinome, glucagonome, vipome et autres) ;
- les caractéristiques tumorales : caractéristiques anatomo-pathologiques (différentiation tumorale, stade TNM, grade (G1 ou G2), Ki-67%), la localisation de la tumeur (pancréas, tractus gastrointestinal, poumon, autre, inconnu) ;
- les traitements antérieurs ou en cours spécifiques à la prise en charge de la TNE (chirurgie, radiothérapie traitement locorégionaux (chimioembolisation, radiofréquence, cryothérapie), traitement médicamenteux (AS, chimiothérapie, thérapie ciblée, interféron) et radiothérapie métabolique ;
- les données concernant l'acquisition dynamique corps entier : indication de l'examen (dépistage, suspicion de TNE, bilan d'extension, évaluation préthérapeutique, évaluation intermédiaire, évaluation postthérapeutique, suivi, recherche de primitif), activité injectée (MBq), délai entre l'injection et l'acquisition statique.

c. Protocole d'acquisition dynamique et statique

Les images ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM ont été acquises sur trois systèmes différents. Jusqu'en Octobre 2018, nous avons tout d'abord développé un protocole d'acquisition dynamique sur deux systèmes BiographTM mCT64 et mCT Flow. À partir d'octobre 2018, un système a été remplacé par une TEP numérique de dernière génération BiographTM Vision permettant la réalisation d'acquisition dynamique et de reconstruction Patlak automatisée.

L'acquisition était réalisée après l'injection d'environ 2 MBq/kg de ^{68}Ga -DOTATOC. Les images TEP étaient acquises dans la direction cranio-caudale et ont été reconstruites sans et avec correction d'atténuation en utilisant un algorithme de reconstruction itérative (OSEM 3D) avec correction de temps de vol (ToF) et de la réponse impulsionnelle (PSF) (Siemens© TrueXTM). Les images ont été corrigées pour tenir compte des coïncidences aléatoires, de la

dispersion et de l'atténuation à l'aide des données tomodensitométrique. Les images en TEP ont été lissées à l'aide d'un filtre gaussien (2 mm de largeur à mi-hauteur). La taille de la matrice transaxiale de reconstruction était de 200 x 200 voxels et la taille du voxel était de 4.07 x 4.07 x 2 mm pour les systèmes mCT64 et Flow. La taille de la matrice transaxiale de reconstruction était de 440 x 440 voxels et la taille du voxel était de 1.65 x 1.65 x 1.65 mm pour le système Vision.

La TDM était réalisée après injection de produit de contraste intraveineux à base d'iode (1.5 mL/kg), en l'absence de contre-indication. Le scanographe était composé de 64 barrettes de détection. Le protocole standard d'acquisition était : 120 kV, 80 mAs champ de vue transaxial 700 mm, collimation de 16 x 1.2 mm, pitch 1.

Une acquisition dynamique « single bed » d'images thoraciques centrée sur le cœur était suivie d'une acquisition dynamique corps entier. L'acquisition dynamique corps entier était effectuée selon une méthodologie décrite précédemment par Karakatsanis et al. [Karakatsanis et al. 2015] (figure 18).

Sur les systèmes mCT64 et mCT Flow, elle comprenait donc une première acquisition single bed de 6 minutes (12 images de 10s puis 12 images de 20s) suivie d'une acquisition dynamique corps entier de 42 minutes comprenant 7 balayages de 6 minutes par balayage. L'acquisition avec le système Vision comprenait une première acquisition single bed de 6 minutes (12 images x 5s, 6 images x 10s, 8 images x 30s) suivie d'une acquisition dynamique corps entier de 60 minutes comprenant 10 balayages de 6 minutes par balayage. La vitesse de balayage était de 4mm.s⁻¹.

Figure 18 : Protocole de l'acquisition dynamique corps entier comprenant une première acquisition dynamique « single bed » centrée sur le cœur suivie d'une acquisition dynamique corps entier multi-bed (6 beds) d'après Karakatsanis et al. [Karakatsanis et al. 2015].

Fonctions d'entrée

La concentration de radioactivité totale dans le sang artériel a été utilisée comme fonction d'entrée comme décrit précédemment [Velikyan et al. 2014] et a été générée à partir d'une VOI d'un diamètre de 1 cm et centrée sur le ventricule gauche [Chen et al. 1998] dans chaque image de l'acquisition. Le VOI a ensuite été projetée sur l'acquisition dynamique corps entier pour produire la fonction d'entrée.

Théoriquement, un prélèvement de sang artériel est nécessaire pour obtenir la fonction d'entrée, mais plusieurs études ont montré que la fonction d'entrée peut être estimée à partir des données d'images [Henze et al. 2001 ; Koukouraki et al. 2006 ; Van Binnebeek et al. 2016].

Un exemple de fonction d'entrée est présenté dans la figure 19.

Courbe d'activité temporelle des tissus sains et lésionnels.

Les courbes temps-activité ont été déterminées pour des VOI de fixations physiologiques (foie, rate) et de lésions tumorales identifiées sur l'acquisition dynamique corps entier.

Un VOI de 5 cm de diamètre placée sur le lobe hépatique droit et un VOI d'au moins 1 cm de diamètre placée sur la rate étaient utilisés pour obtenir des courbes temps-activité hépatique et splénique respectivement.

Une à 5 lésions tumorales cibles par patient étaient choisies de manière prospective sur l'acquisition dynamique et délimitées manuellement sur la dernière image. Les VOI lésionnelles étaient segmentées sur base d'un seuil de 40% du voxel présentant l'activité la plus élevée. Un exemple de courbe d'activité est présenté dans la figure 19.

Analyse de Patlak

Les débits entrants net (Ki) (exprimés en ml/min/100ml) fondés sur l'analyse graphique de Patlak ont été calculés pour chaque VOI lésionnel et tissus normaux (foie et rate). Des Patlak plot ont été générés selon l'équation pour chaque VOI à partir des paramètres obtenus sur les 3ème à 7ème balayages de l'acquisition dynamique corps entier pour chaque patient (18-48minutes) pour respecter les intervalles de temps des études antérieures publiées dans la littérature [Velikyan et al. 2014 ; Ilan et al. 2019]. Le Ki était calculé par régression linéaire de l'équation suivante

$$\frac{C_{\text{DOTATOC}}(t)}{C_p(t)} = K_i \frac{\int_0^t C_p(t) dt}{C_p(t)} + V_p$$

V_p : fraction volumique de sang dans la VOI, C_p : concentration sanguine plasmatique artérielle et C_{DOTATOC} : concentration tissulaire. Un exemple de « patlak plot » est présenté dans la figure 19.

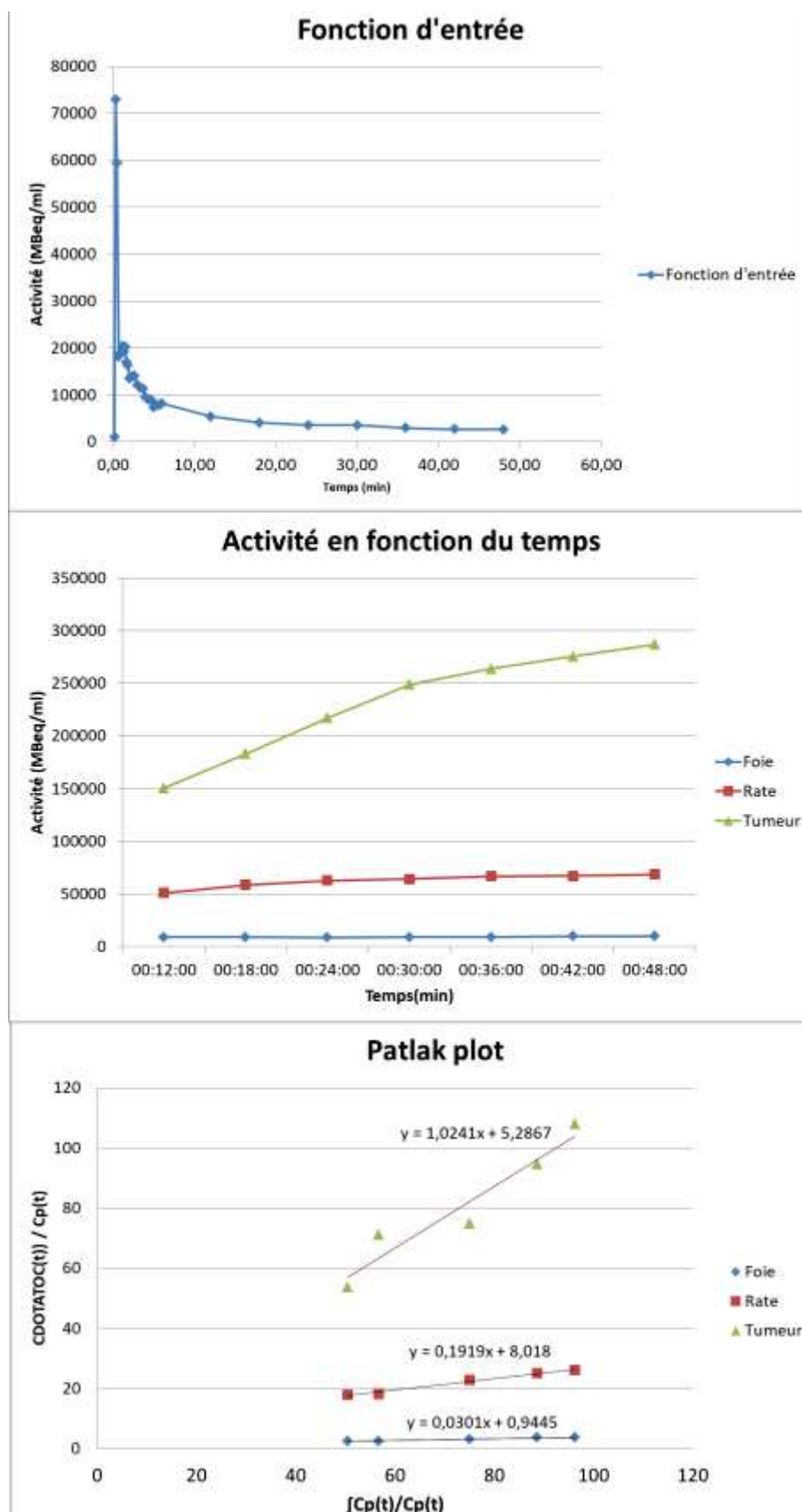


Figure 19 : Exemple de traitement des données de l'acquisition dynamique chez un patient présentant une tumeur pancréatique intensément hyperfixante ($SUV_{max} = 159.54$ et $K_i = 1.02$ ml/min/ml soit 102 ml/min/100ml) (Haut : fonction d'entrée ; milieu : Courbe temps-activité ; Bas : Patlak Plot)

Acquisition statique

Après l'acquisition dynamique sur les systèmes mCT 64 et mCT Flow, le protocole enchainait sur une acquisition statique conventionnelle. Pour le système Vision, les images statiques étaient générées à partir des 2 derniers balayages (9^{ème} et 10^{ème} balayage). Les VOI des tissus sains et lésionnels de l'acquisition dynamique étaient copiés et utilisés pour l'acquisition statique.

d. Paramètres TEP statiques et dynamiques recueillies et analyses statistiques effectuées

Pour chaque patient les paramètres suivants étaient recueillis :

- Fixations physiologiques des parenchymes hépatiques et spléniques: paramètres statiques (SUVmax et SUVmean) et dynamique (Ki)
- Fixations pathologiques sur 1 à 5 lésions tumorales au maximum par patient: paramètres statiques (SUVmax, le SUVmean, le SUVpeak) et dynamique (Ki).

Les données qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de fréquences. Les données quantitatives continues ont été décrites en termes de moyennes avec écart-types et/ou de médianes [IQ]. Le test U de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les groupes.

Analyse des fixations physiologiques et lésionnelles en fonction des caractéristiques de la cohorte

Par mesure de simplification dans la présentation des résultats, la valeur moyenne de chaque paramètre pour l'ensemble des lésions du patient était utilisée pour la présentation des données.

Les valeurs des paramètres quantifiant les fixations physiologiques des parenchymes hépatiques et spléniques ont été comparées selon les caractéristiques suivantes de la cohorte : traitement par AS pouvant influencer (diminuer) les fixations physiologiques hépatiques et spléniques [Cherk et al. 2018], type de machine TEP (Vision versus mCT64 / Flow), stade de la maladie (locale ou locorégionale/métastatique), facteurs de variabilité connus des paramètres statiques en TEP. Une analyse multivariée par régression linéaire

multiple a été réalisée pour connaitre quelles caractéristiques influençaient indépendamment les paramètres des fixations physiologiques.

Les valeurs des paramètres quantifiant les fixations lésionnelles ont été comparées aux caractéristiques de la cohorte : syndrome sécrétant, grade (1 et 2), origine du primitif (pancréatique versus grêlique), stade de la maladie (locale ou locorégionale/métastatique), type de machine TEP (Vision versus mCT64 / Flow).

Corrélation entre les paramètres statiques (SUVmax et SUVmean) et dynamique (Ki)

Une analyse de corrélation entre les paramètres statiques (SUVmax et SUVmean) et le Ki a été effectuée pour les fixations physiologiques et lésionnelles grâce au coefficient de corrélation de Pearson et en analyse par nuage de point (scatter plot) grâce au logiciel Labfit®. Selon les données de la littérature, deux modélisations de l'évolution de la fixation des paramètres SUV en fonction du Ki ont été testées : régression linéaire ($SUV = A \cdot Ki$) [Van Binnebeek et al. 2016] et fonction inverse hyperbolique ($SUV = \frac{Ki}{A+B \cdot Ki}$) [Velikyan et al. 2014 ; Ilan et al. 2019], cette dernière illustrant le concept d'absence d'augmentation du SUV tumoral pour des valeurs de Ki supérieures à 0.2 ml/min/ml (20ml/min/100ml) [Velikyan et al. 2014].

Etude des rapports TLR et TSR pour les paramètres statiques et les paramètres dynamiques

Les rapports TLR et TSR ont été calculés pour chaque lésion des patients en fonction de la fixation hépatique et splénique. Les rapports calculés étaient les suivants :

- les paramètres statiques :
 - o pour le foie : TM/LM, TM/Lm, Tm/Lm,
 - o pour la rate : TM/SM, TM/Sm, Tm/Sm
- le Ki
 - o pour le foie : TLR Ki
 - o pour la rate : TSR Ki

Une comparaison des valeurs des rapports a été effectuée : Tm/Lm et TLR Ki au niveau hépatique; Tm/Sm et TSR Ki au niveau splénique.

Performances pour discriminer les patients des TNE localisées des TNE localement avancées et métastatiques

Pour chaque paramètre, les performances diagnostiques pour distinguer les patients ayant une TNE localisée de ceux avec une TNE localement avancée/métastatique ont été évaluées avec une analyse ROC. Le meilleur cut-off pour chaque paramètre a été déterminé par l'indice de Youden [Youden et al. 1950]. L'AUC, la sensibilité, la spécificité et l'efficacité diagnostique ont été calculées. L'analyse ROC s'est effectuée sur les paramètres TEP statiques et dynamiques qui étaient significativement différents entre les deux populations. Les TNE étant des pathologies hétérogènes, les valeurs dérivées maximales moyennes et minimales [Koch et al. 2014] de ces paramètres étaient recueillies pour chaque patient:

- Valeur minimale correspondant à la valeur minimale du paramètre parmi les lésions du patient ;
- Valeur maximale correspondant à la valeur maximale du paramètre parmi les lésions du patient ;
- Valeur moyenne correspondant à la moyenne des valeurs du paramètre de toutes les lésions du patient.

3. Résultats

Soixante-et-un patients présentant une TNE bien différenciée ont bénéficié d'une acquisition dynamique.

a. Caractéristiques générales de la cohorte

Les caractéristiques cliniques de la population incluse sont présentées dans le tableau 25. L'âge moyen était de 59.3 ± 15.6 ans. Le sex ratio était de 1.10 (32H et 29F). La localisation

principale était pancréatique dans 49.2% des cas et 23% des patients avaient un syndrome sécrétant.

Caractéristique cliniques	Valeur (n=61)
Age (moyenne± DS)	59.3 ± 15.6
Sexe (H(%)/F(%))	32(52.5)/29(47.5)
Poids (Kg; moyenne± DS)	73.5 ± 15.4
NEM1	
Oui(%)	7 (11.5)
Non(%)	52 (85.2)
en attente	2(3.3)
Durée d'évolution de la maladie (mois; mediane(IQ))	8 [3-46]
Localisation	
Pancréas	30 (49.2)
Poumon	3 (4.9)
Tractus Gastro-intestinal	24 (39.4)
Duodénum	1 (1.6)
Grêle	18 (29.6)
Appendice	1 (1.6)
Colon et rectum	4 (6.6)
Autre	1 (1.6) (base du crâne)
Inconnu	3(4.9)
Syndrome sécrétant	
Oui(%)	14 (23%)
Non(%)	47 (77%)
Type de syndrome sécrétant	
SC	6
Gastrinome	3
Insulinome	2
Glucagonome	1
Vipome	1
Autre (hypercalcémie)	1

Tableau 25 : Caractéristiques cliniques de la population incluse

Les caractéristiques anatomopathologiques (grade et stade) sont représentées dans le tableau 26. Trente-sept patients (60.6%) avait une maladie métastatique. Parmi les patients avec une biopsie disponible, 29 patients (63.1%) avait une TNE de grade 2 et le Ki-67 médian était de 5% [2 ; 10].

Caractéristiques anatomopathologiques (grade et stade)	Valeur (n=61)
Maladie (n=61)	
locale	22 (36.1)
localement avancée	2 (3.3)
métastatique	37 (60.6)
Stade (n=61)	
T (0/1/2/3/4/X ou ND)	5/9/18/6/23
N (0/1/ X ou ND)	15/32/14
M (0/1/X ou ND)	22/39
Grade (n=46)	
1(%)	17(36.9)
2(%)	29(63.1)
Ki67 (%; médiane [IQ])	5[2-10]

Tableau 26 : Caractéristiques anatomopathologiques (grade et stade) de la population

Les caractéristiques des traitements passés ou en cours de la population sont représentées dans le tableau 27. Près de la moitié des patients (29 (47.5%)) avaient eu une chirurgie. Vingt-neuf patients (63.1%) avaient déjà eu ou étaient sous un traitement médicamenteux de leur TNE, dont 20 consistaient en un traitement par analogue froid de la somatostatine.

Traitements passés ou en cours	Valeur (n=61)
Chirurgie (n=61)	
oui (%)	29 (47.5)
non (%)	32 (52.5)
Radiothérapie	
oui (%)	1 (1.6)
non (%)	60 (98.4)
Radiothérapie métabolique (n=61)	
oui (%)	2 (3.3)
non (%)	59 (96.7)
Traitements locorégionaux (n=61)	
oui (%)	3 (4.9)
non (%)	58 (95.1)
Traitement médicamenteux (n=29)	
AS	20 (69.0)
chimiothérapie	7 (24.1)
thérapie ciblée	2 (6.9)

Tableau 27 : Caractéristiques des traitements passés ou en cours de la population

Les modalités d'examens ⁶⁸Ga-DOTATOC-TEP/TDM sont décrites dans le tableau 28. Les deux principales indications de l'examen étaient le suivi des patients (n=24 (39.3%)) ou un bilan d'extension (n=16 (26.2%)).

Examen ⁶⁸ Ga-DOTATOC-TEP/TDM	Valeur (n=61) (n(%))
Indication	
Bilan d'extension	16 (26.2)
Dépistage	2 (3.3)
Evaluation préthérapeutique	4 (6.6)
Evaluation post thérapeutique	4 (6.6)
Evaluation intermédiaire	2 (3.3)
Recherche primitif	1 (1.6)
Suivi	24 (39.3)
Suspicion de TNE	8 (13.1%)
Machine utilisée	
Biograph mCT	9 (14.7)
Biograph Flow	30 (49.2)
Biograph Vision	22 (36.1)
Activité injectée (MBq; moyenne ± DS)	194.1 ± 42.4
Temps avant acquisition statique (min; moyenne ± DS)	53.4 ± 5.3
Si métastatique, nombre d'organes atteints	
Aucun (si atteinte ganglionnaire seule)	4 (10.5)
1	16 (42.1)
2	7 (18.4)
≥3	11 (29.0)

Tableau 28 : Modalités des examens ⁶⁸Ga-DOTATOC-TEP/TDM de la population

Les valeurs des paramètres statiques et dynamiques en ⁶⁸Ga-DOTATOC-TEP/TDM sont représentées dans le tableau 29.

Valeurs des paramètres statiques et dynamiques en ⁶⁸ Ga-DOTATOC-TEP/TDM (n=61)	Valeur (n=61)
SUVmax hépatique	7.7 [6.4-9.2]
SUVmean hépatique	4.8 [3.8-5.7]
Ki hépatique	2.47 [1.5-3.2]
SUVmax splénique	26.6 [15.4-33.3]
SUVmean splénique	20.5 [11.8-26.5]
Ki splénique	10.6 [6.7-14.9]
SUVmax lésionnel moyen	39 [22.9-60.1]
SUVpeak lésionnel moyen	25.9 [13.3-40.5]
SUVmean lésion moyen	22.9 [14.8-38.7]
MTV lésionnel moyen	2.92 [0.9-21.2]
Ki lésionnel moyen	16.9 [10.1-30.0]

Tableau 29 : valeurs des paramètres statiques et dynamiques en ⁶⁸Ga-DOTATOC-TEP/TDM.

b. Analyse des fixations physiologiques et lésionnelles en fonction des caractéristiques de la cohorte

Fixations physiologiques

Les valeurs des paramètres statiques et dynamiques en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM des fixations physiologiques en fonction de la présence ou non d'un traitement par AS sont représentées dans le tableau 30. Tous les paramètres statiques et dynamiques étaient statistiquement inférieurs en cas de traitement par AS (n=19).

Paramètre	AS + (n=19)	AS - (n=42)	P value
SUVmax hépatique	4.7 [4.4 ; 6.9]	8.1 [7.3 ; 9.3]	0.001
SUVmean hépatique	2.7 [2.4 ; 3.7]	5 [4.4 ; 5.9]	0.002
Ki hépatique	1.3 [0.8 ; 1.5]	2.7 [2.2 ; 3.3]	<0.001
SUVmax splénique	12.8 [10.5 ; 15.5]	29.6 [24.8 ; 34.8]	<0.001
SUVmean splénique	9.9 [8.1 ; 11.4]	24.3 [19.9 ; 28]	<0.001
Ki splénique	5.7 [3.7 ; 6.8]	13.9 [10.3 ; 17.9]	<0.001

Tableau 30 : Données des fixations physiologiques selon la présence ou non d'un traitement par analogue de la somatostatine.

Les valeurs des paramètres statiques et dynamiques en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM des fixations physiologiques en fonction du type de machine TEP sont représentées dans le tableau 31. Le SUVmax hépatique était supérieur de manière significative chez les patients ayant eu une acquisition sur le système Vision (p=0.027). Le SUVmean hépatique était également supérieur, à la limite de la significativité (p=0.061). Les paramètres des fixations physiologiques spléniques et lésionnelles tumorales étaient comparables.

Paramètre	mCT64 / Flow (n=39)	Vision (n=22)	p value
SUVmax hépatique	7,4 [6,1 ; 8,8]	8,3 [7,6 ; 9,8]	0,027
SUVmean hépatique	4,8 [3,3 ; 5,3]	5,5 [4,3 ; 6,1]	0,061
Ki hépatique	2,4 [1,4 ; 3]	2,7 [1,7 ; 3,3]	0,357
SUVmax splénique	24,8 [14,9 ; 32,4]	27,9 [18,4 ; 36]	0,462
SUVmean splénique	19,9 [11,8 ; 25,5]	21,3 [13,4 ; 27,5]	0,643
Ki splénique	10,4 [6,7 ; 15,8]	11,3 [6 ; 14,4]	0,769

Tableau 31 : Données des fixations physiologiques selon type de machine TEP.

Les valeurs des paramètres statiques et dynamiques en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM des fixations physiologiques en fonction du stade de la maladie (locale versus localement avancée/métastatique) sont représentées dans le tableau 32. Les SUVmax et SUVmean hépatique, SUVmax splénique, SUVmean splénique et Ki splénique étaient significativement

plus bas chez les 39 patients avec une TNE localement avancée/métastatique. Le Ki hépatique était plus bas mais de manière non significative dans ces TNE localement avancée/métastatique ($p=0.43$).

Paramètre	Maladie locale (n=22)	Maladie localement avancée /métastatique (n=39)	P value
SUVmax hépatique	8.7 [7.3 ; 9.5]	7.4 [4.9 ; 8.4]	0.023
SUVmean hépatique	5 [4.8 ; 6.1]	4.1 [2.8 ; 5.4]	0.004
Ki hépatique	2.7 [2.3 ; 3.3]	1.8 [1.4 ; 3.1]	0.43
SUVmax splénique	30.5 [27.2 ; 35.8]	20.6 [12.7 ; 29.6]	0.002
SUVmean splénique	26.5 [20.7 ; 29.6]	15.6 [9.7 ; 21.8]	<0.001
Ki splénique	13.9 [11.3 ; 16.7]	8.2 [5.7 ; 13.7]	0.004

Tableau 32 : Données des fixations physiologiques selon le stade de la maladie (locale ou localement avancée/métastatique).

Les paramètres physiologiques statiques et dynamiques étaient ainsi influencés par la présence d'un traitement par AS, du type de machine TEP et par le caractère métastatique ou non de la maladie en analyse univariée. L'analyse multivariée par régression linéaire multiple a montré qu'un traitement par AS était le seul facteur entraînant une diminution de l'ensemble des paramètres. Pour le Ki hépatique et le Ki splénique, le type de TEP et le stade de la maladie n'étaient pas des facteurs influençant la valeur de chaque paramètre (tableau 33).

Paramètre	Stade maladie	Type TEP	AS+ versus AS-
SUVmax hépatique	p=0.02	p=0.024	p=0.032
SUVmean hépatique	p=0.01	p=0.048	p=0.01
Ki hépatique	p=0.406	p=0.901	p=0.001
SUVmax splénique	p=0.322	p=0.294	p<0.001
SUVmean splénique	p=0.037	p=0.332	p<0.001
Ki splénique	P=0.963	p=0.475	p<0.001

Tableau 33 : Données des fixations physiologiques en analyse multivariée selon le stade de la maladie (locale ou localement avancée/métastatique), le type de machine TEP et selon la présence ou non d'un traitement par analogue de la somatostatine.

Fixations lésionnelles

Les valeurs des paramètres statiques et dynamiques en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM des fixations lésionnelles en fonction de la présence ou non d'un syndrome sécrétant sont représentées dans le tableau 34. Les 14 patients avec un syndrome sécrétant présentaient des paramètres moins élevés mais de manière non significative.

Paramètre	Syndrome sécrétant présent (n=14)	Syndrome sécrétant Absent (n=47)	P value
SUVmax lésionnel moyen	21.3 [14.9 ; 53]	43.1 [29.3 ; 63.3]	0.123
SUVpeak lésionnel moyen	12.8 [8.5 ; 30.2]	26.6 [17.3 ; 43.5]	0.16
SUVmean lésionnel moyen	12.7 [8.6 ; 37.2]	25.6 [17.5 ; 38.3]	0.136
Ki lésionnel moyen	7 [5 ; 29.3]	17.9 [12.5 ; 29.2]	0.125
TM/Lm	9.1 [2.8 ; 10.5]	11 [7.4 ; 16]	0.243
Tm/Lm	4.5 [1.5 ; 6.7]	5.6 [3.5 ; 7.2]	0.361
TM/Sm	2.2 [0.8 ; 4.2]	2.2 [1.3 ; 3.9]	0.874
Tm/Sm	1.5 [0.4 ; 2.5]	1.4 [0.8 ; 2.1]	0.921
TLR Ki	4.5 [1.9 ; 15.4]	9.7 [6.2 ; 12.8]	0.312
TSR Ki	1.5 [0.5 ; 3.1]	1.9 [1.1 ; 2.8]	0.469

Tableau 34 : Données des fixations lésionnelles selon présence ou non d'un syndrome sécrétant.

Les valeurs des paramètres statiques et dynamiques en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM des fixations lésionnelles en fonction du grade (1 versus 2) sont représentées dans le tableau 35. Les patients avec une TNE de grade 1 (n=17) ou 2 (n=29) avaient des paramètres comparables.

Paramètre	Grade 1 (n=17)	Grade 2 (n=29)	p value
SUVmax lésionnel moyen	43.6 [26.6 ; 56.7]	37.2 [22.8 ; 54.3]	0.724
SUVpeak lésionnel moyen	21.2 [13.3 ; 36.2]	26.8 [13.5 ; 33.3]	0.918
SUVmean lésionnel moyen	26.4 [16 ; 36.5]	22.5 [14.5 ; 31.6]	0.741
Ki lésionnel moyen	17.9 [9.4 ; 30.8]	16.7 [9.1 ; 25.1]	0.851
TM/Lm	11.6 [8 ; 18.8]	9.3 [6.7 ; 12.6]	0.320
Tm/Lm	6 [3.3 ; 7.7]	5.2 [3.7 ; 6.9]	0.466
TM/Sm	2.4 [1.3 ; 3.6]	2.5 [1.5 ; 4.3]	0.611
Tm/Sm	1.5 [0.8 ; 2.2]	1.5 [0.9 ; 2.5]	0.630
TLR Ki	11.7 [5.8 ; 16.9]	8.8 [6.1 ; 11.1]	0.369
TSR Ki	2.1 [1 ; 2.9]	2 [1.1 ; 3]	0.912

Tableau 35 : Données des fixations lésionnelles selon le grade tumoral

Les valeurs des paramètres statiques et dynamiques en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM des fixations lésionnelles en fonction du site du primitif sont représentées dans le tableau 36 pour les deux origines primitives principales. Les 30 TNE d'origine pancréatique avaient des paramètres SUV et Ki plus élevés versus les 18 intestinales ($p < 0,001$). Les rapports TLR et TSR étaient plus élevés et de manière significatives dans les TNE pancréatiques, hormis pour les rapports TM/Lm et TLR Ki ($p = \text{NS}$).

Paramètre	TNE pancréatique (n=30)	TNE intestinale (n=18)	P value
SUVmax lésionnel moyen	56 [38.2 ; 86.9]	21.1 [17.7 ; 44.2]	<0.001
SUVpeak lésionnel moyen	32.5 [24.1 ; 65]	11.3 [7.4 ; 22.1]	<0.001
SUVmean lésionnel moyen	33.8 [22.8 ; 51.3]	12.4 [10.4 ; 26.7]	<0.001
Ki lésionnel moyen	26.5 [16.3 ; 37.8]	9.4 [5 ; 18.1]	<0.001
TM/Lm	11.4 [8.9 ; 20.4]	8.2 [3.6 ; 15.3]	0.061
Tm/Lm	6.7 [4.9 ; 10.6]	3.5 [1.9 ; 6.8]	0.005
TM/Sm	3.1 [1.7 ; 5.1]	1.5 [0.8 ; 3.3]	0.011
Tm/Sm	1.9 [1 ; 3.1]	0.9 [0.4 ; 1.9]	0.007
TLR Ki	10.5 [6.8 ; 15.4]	7.8 [2.3 ; 13.4]	0.164
TSR Ki	2.5 [1.3 ; 4.5]	1.1 [0.6 ; 2.3]	0.009

Tableau 36 : Données des fixations lésionnelles selon la localisation du primitif

Les valeurs des paramètres statiques et dynamiques en ⁶⁸Ga-DOTATOC-TEP/TDM des fixations lésionnelles en fonction du type de machine TEP sont représentées dans le tableau 37. Les fixations lésionnelles n'étaient pas différentes.

Paramètre	mCT64 / Flow (n=39)	Vision (n=22)	p value
SUVmax lésionnel moyen	36,5 [22,8 ; 58,4]	42,3 [32,3 ; 64,6]	0,599
SUVpeak lésionnel moyen	23 [12,4 ; 34,6]	28,3 [15,5 ; 45]	0,528
SUVmean lésionnel moyen	22,1 [14,2 ; 39,1]	25,3 [19,2 ; 38,1]	0,702
Ki lésionnel moyen	17,9 [10,6 ; 32,9]	15,3 [10 ; 24]	0,323
TM/Lm	10,6 [6,7 ; 15,5]	9,1 [7,4 ; 14,4]	0,674
Tm/Lm	5,3 [3,2 ; 7,2]	5,3 [3,9 ; 7,2]	0,974
TM/Sm	2,2 [1,3 ; 3,6]	2,4 [1,3 ; 4,7]	0,726
Tm/Sm	1,5 [0,8 ; 2,1]	1,4 [0,7 ; 2,7]	0,766
TLR Ki	10,2 [6,3 ; 13,7]	8,1 [6,1 ; 10,8]	0,199
TSR Ki	2 [1 ; 3]	1,7 [0,9 ; 3,1]	0,741

Tableau 37 : Données des fixations lésionnelles selon type de machine TEP

Les valeurs des paramètres statiques et dynamiques en ⁶⁸Ga-DOTATOC-TEP/TDM des fixations lésionnelles en fonction du stade de la maladie (locale versus localement avancée/métastatique) sont représentées dans le tableau 38. Le SUVmax lésionnel, le SUVmean lésionnel et le Ki lésionnel étaient significativement plus bas dans les TNE localement avancées/métastatiques. Les rapports TLR et TSR n'étaient pas différents.

Paramètre	Maladie locale (n=22)	Maladie localement avancée /métastatique (n=39)	P value
SUVmax lésionnel moyen	54.8 [30 ; 98.8]	35.9 [22.5 ; 46.9]	0.047
SUVpeak lésionnel moyen	32.4 [14.4 ; 58.2]	23 [12.3 ; 32.5]	0.129
SUVmean lésionnel moyen	32.6 [17.7 ; 59.3]	21.2 [13.6 ; 29]	0.049
Ki lésionnel moyen	26.5 [14.6 ; 37.8]	15 [8.4 ; 22.9]	0.011
TM/Lm	9.8 [6.6 ; 15.7]	10 [7.6 ; 14.4]	0.934
Tm/Lm	6.2 [3.5 ; 9.6]	5.1 [3.1 ; 6.8]	0.222
TM/Sm	1.8 [1 ; 3.9]	2.5 [1.5 ; 4.1]	0.323
Tm/Sm	1 [0.6 ; 2.5]	1.5 [0.9 ; 2.5]	0.396
TLR Ki	9.7 [6.2 ; 15.8]	9 [6.1 ; 12.8]	0.690
TSR Ki	1.9 [1 ; 3.6]	1.9 [0.9 ; 3]	0.956

Tableau 38 : Données des fixations lésionnelles selon stade de la maladie (locale ou localement avancée/métastatique)

Corrélation entre les paramètres statiques (SUVmean) et dynamiques (Ki)

Les corrélations des paramètres SUV et Ki physiologiques et lésionnels tumoraux, des rapports TLR et TSR et des paramètres SUV et Ki selon le type de TEP sont présentées dans le tableau 39 et les figures 20 à 27. La régression non linéaire selon une fonction inverse d'une hyperbole était toujours plus pertinente pour les fixations lésionnelles et physiologiques selon l'analyse globale ou selon le type de TEP. Les deux types de régression apparaissent équivalentes pour les rapports TLR et TSR.

Paramètres explorés	Corrélation Pearson (R)	Régression non linéaire* (R ²)	Régression linéaire (R ²)
Lésions tumorales			
SUVmean et Ki	0.782	0.701	0.607
Tm/Lm et TLR Ki	0.888	0.782	0.783
Tm/Sm et TSR Ki	0.802	0.727	0.642
Fixations physiologiques			
SUVmean hépatique et Ki hépatique	0.693	0.553	0.475
SUVmean splénique et Ki splénique	0.791	0.686	0.612
Machine TEP utilisée			
SUVmean et Ki TEP mCT64 / Flow	0.774	0.70	0.618
SUVmean et Ki TEP Vision	0.858	0.858	0.746

Tableau 39 : Corrélation selon Pearson, modèles de régression non linéaire et linéaire entre SUVmean et Ki.

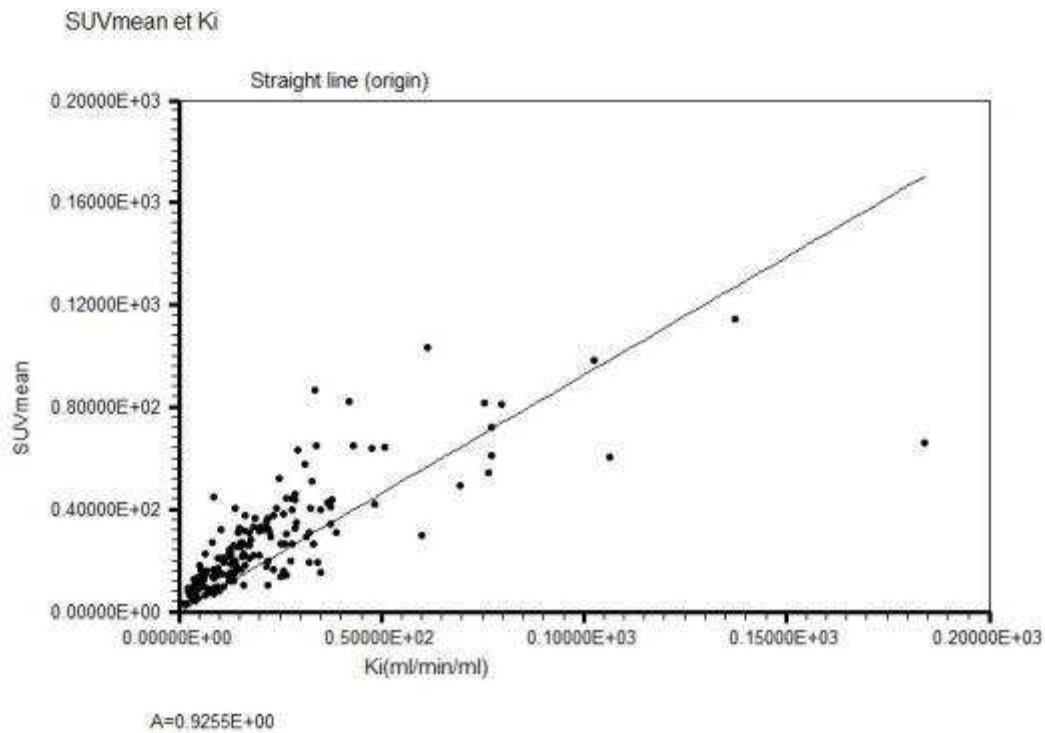


Figure 20 : Corrélation avec régression linéaire entre SUVmean et Ki lésionnel $R^2=0.607$

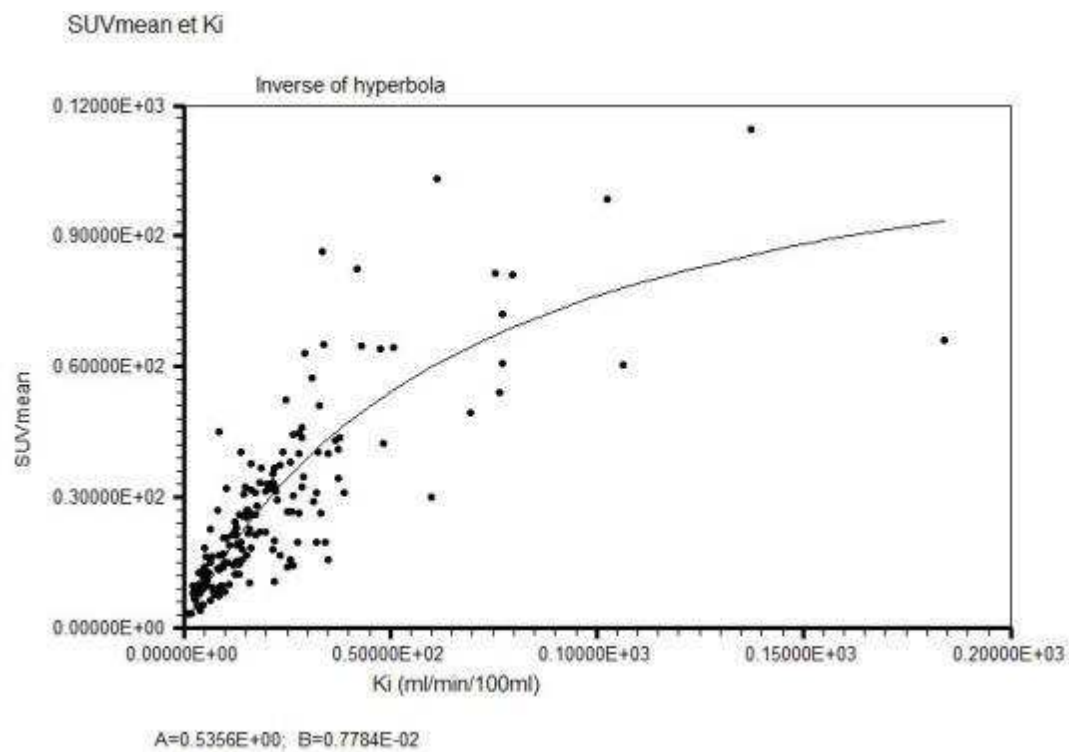


Figure 21 : Corrélation avec régression non linéaire entre SUVmean et Ki lésionnel tumoral (fonction inverse d'une hyperbole) $R^2=0.701$

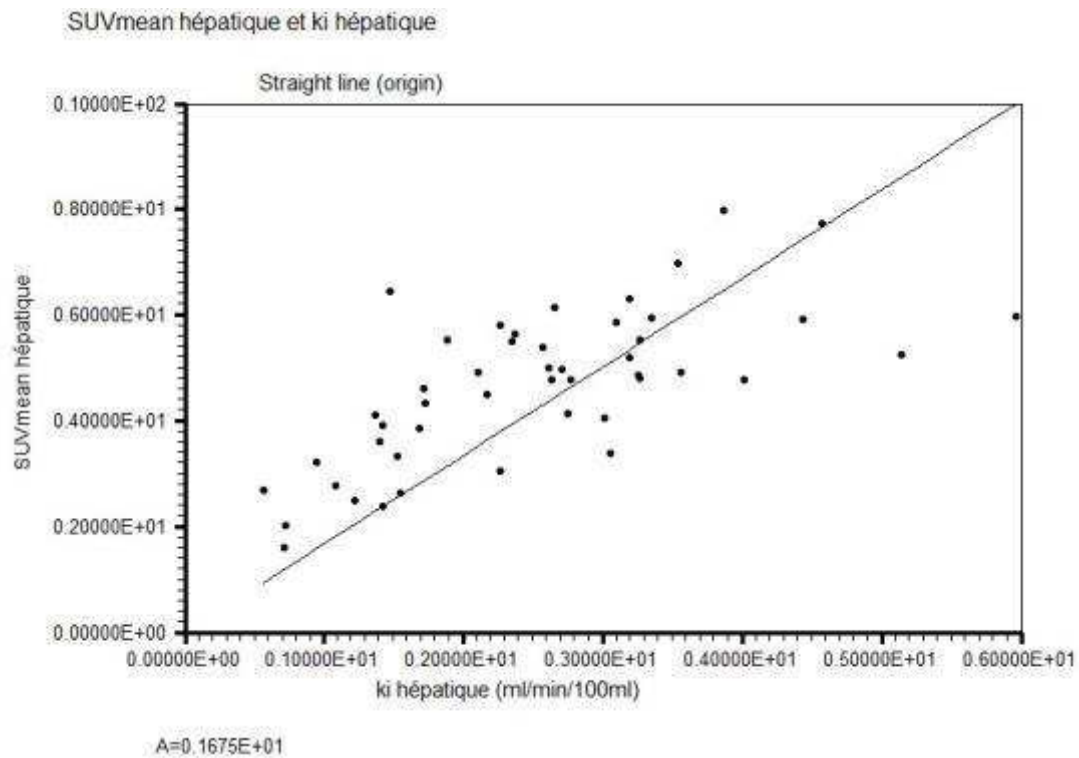


Figure 22 : Corrélation avec régression linéaire entre SUVmean hépatique et Ki hépatique $R^2=0.475$

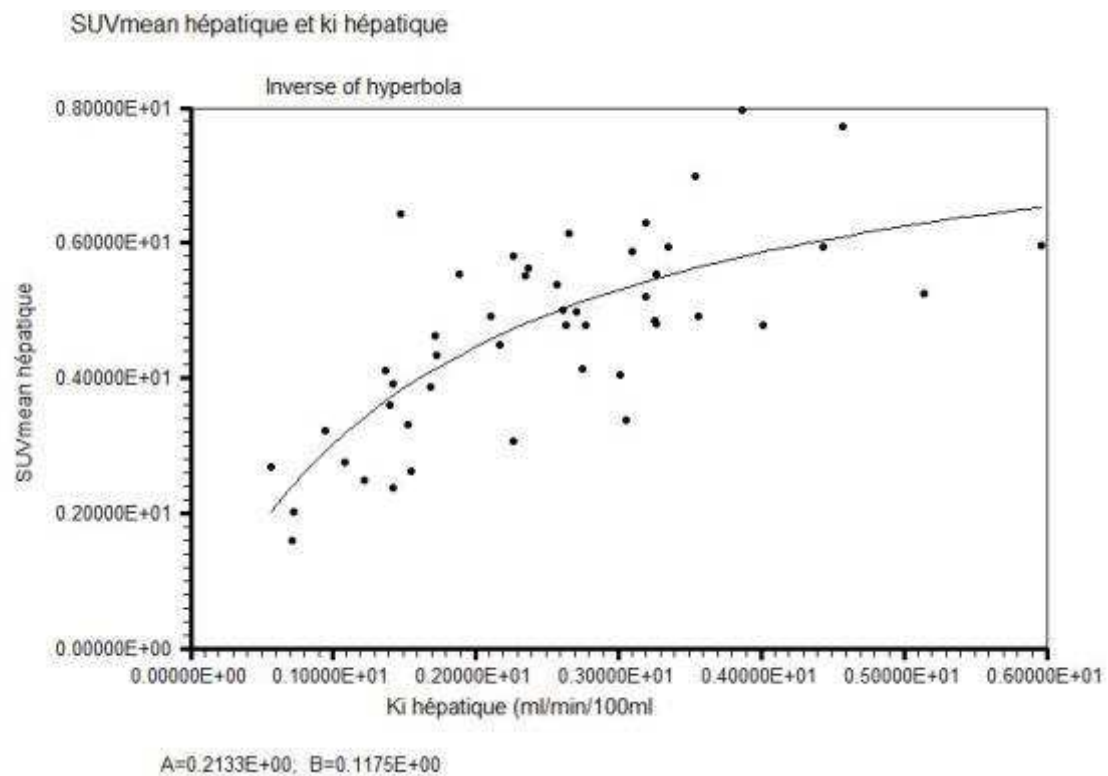


Figure 23 : Corrélation avec régression non linéaire entre SUVmean hépatique et Ki hépatique (fonction inverse d'une hyperbole) $R^2=0.553$

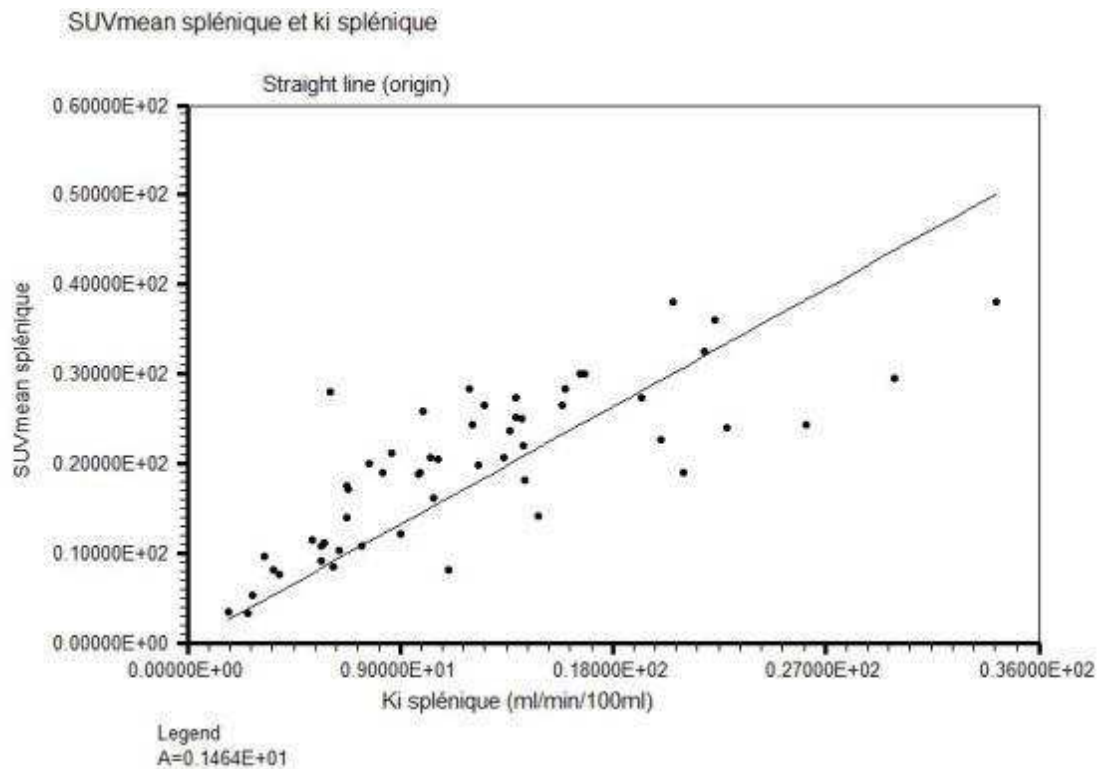


Figure 24 : Corrélation avec régression linéaire entre SUVmean splénique et Ki splénique $R^2=0.612$

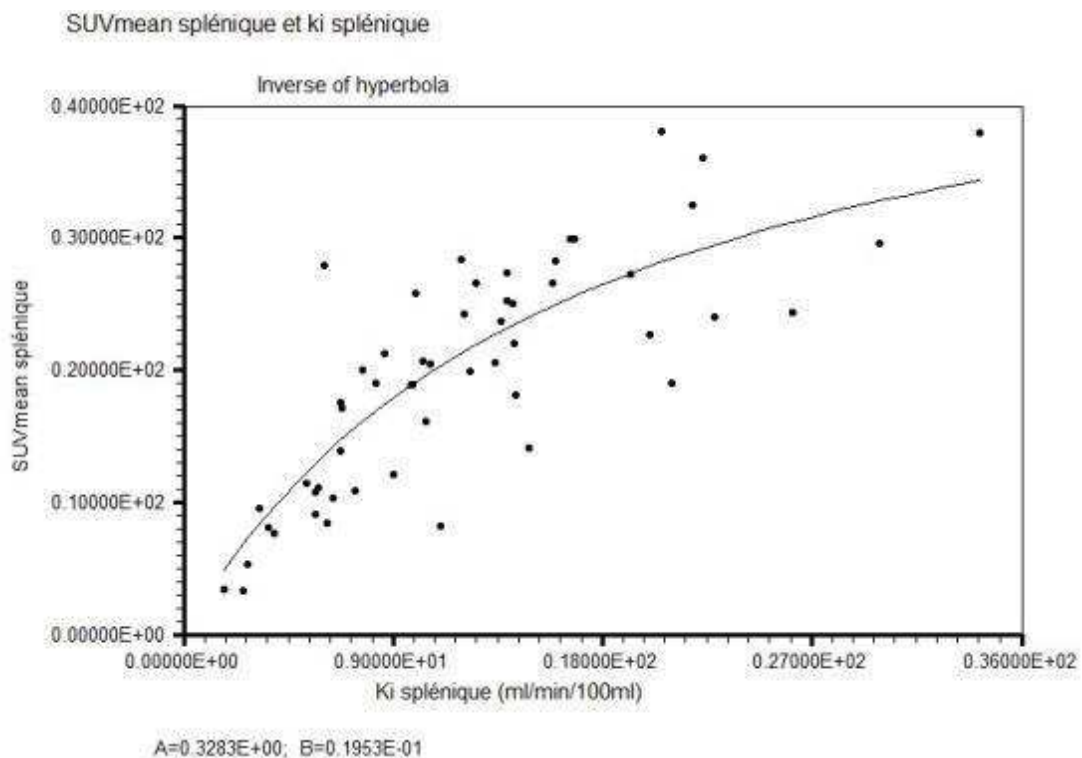


Figure 25 : Corrélation avec régression non linéaire entre SUVmean splénique et Ki splénique (fonction inverse d'une hyperbole) $R^2=0.686$

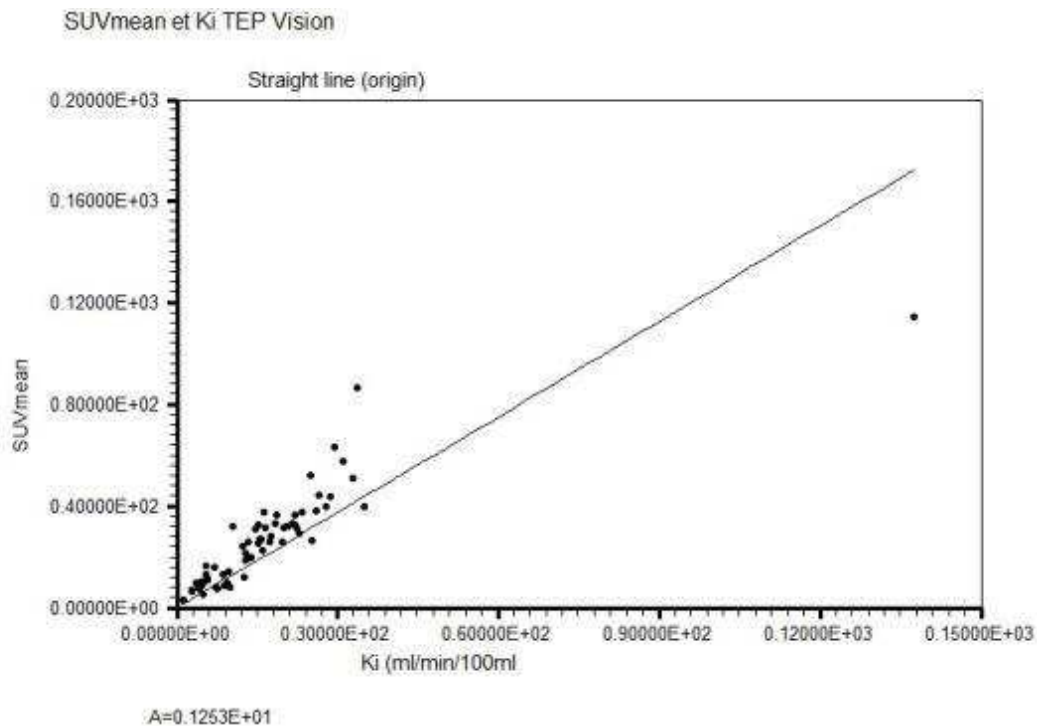


Figure 26 : Corrélation avec régression linéaire entre SUVmean et Ki sur les patients ayant bénéficié d'une TEP vision $R=0.746$

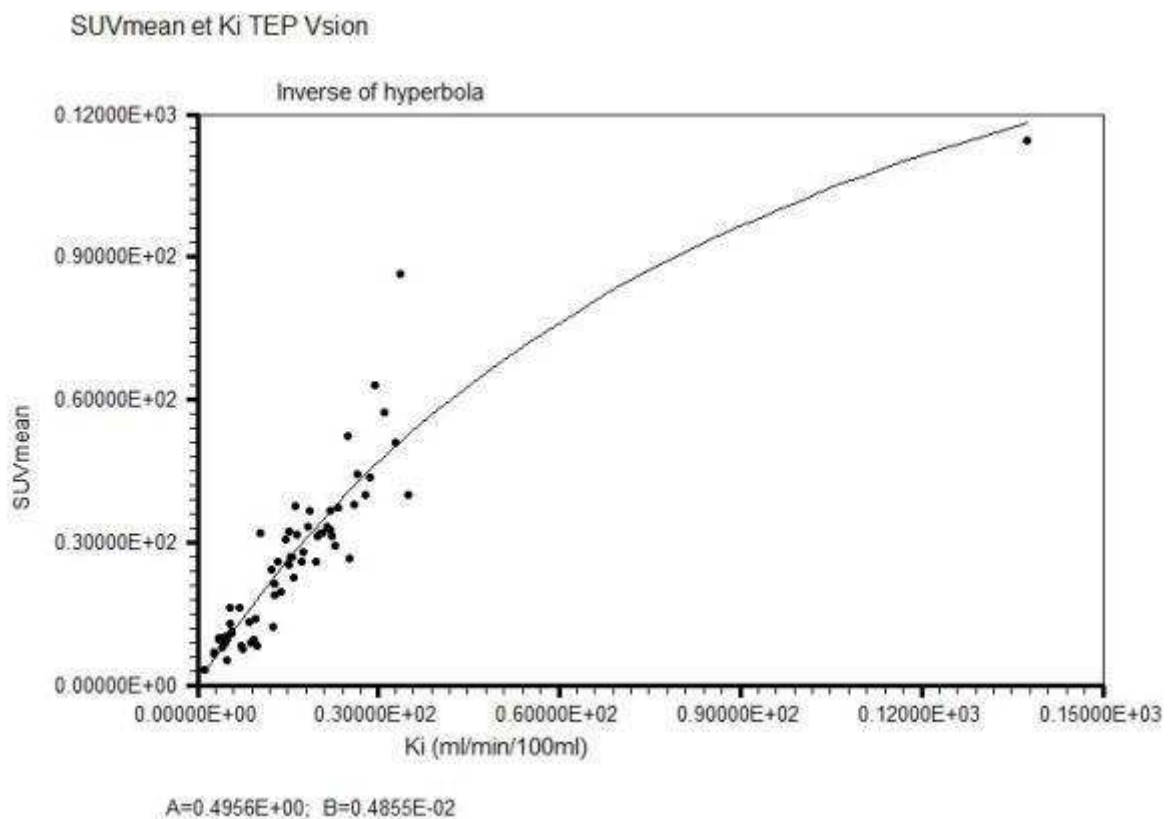


Figure 27 : Corrélation avec régression non linéaire entre SUVmean et Ki (fonction inverse d'une hyperbole) sur les patients ayant bénéficié d'une TEP vision $R^2=0.858$

c. Etude des rapports TLR et TSR pour les paramètres statiques et les paramètres dynamiques

L'évolution des rapports TLR Ki et T_m/L_m et des rapports TSR Ki et T_m/S_m pour l'ensemble des lésions est présentée dans la figure 28.

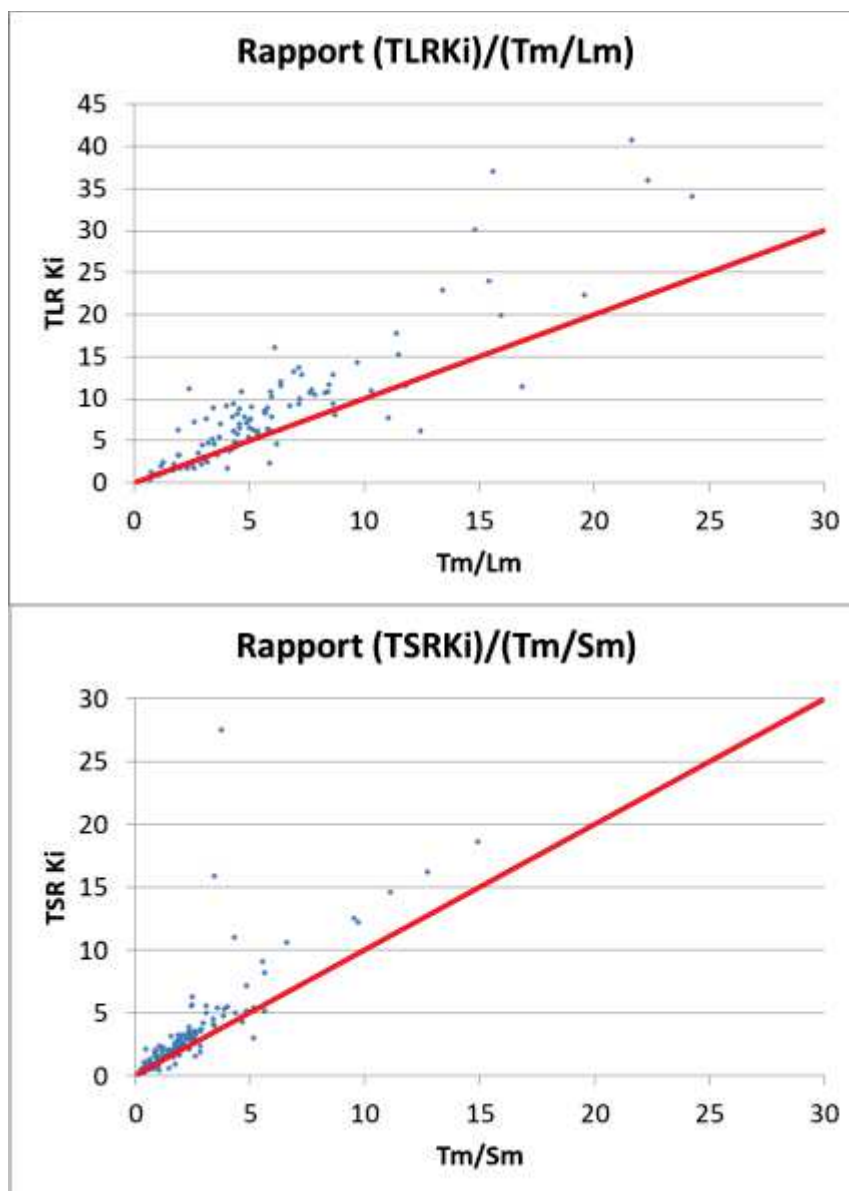


Figure 28 : Rapport (TLR Ki) / (T_m/L_m) (haut) et rapport (TSR Ki) / (T_m/S_m) (bas)

Pour l'ensemble des lésions, le rapport TLR Ki était significativement plus élevé que le rapport T_m/L_m (7.2 [3.8;10.7] versus 4.9 [3.2;7.2] soit un rapport (contraste) total à 1.4 [1;1.6] ($p=0.003$), figure 28 haut). Le rapport TSR Ki était significativement plus élevé que le rapport T_m/S_m (2 [0.9;3.3] versus 1.6 [0.9;2.5] soit un rapport (contraste) total à 1.2 [0.9;1.4] ($p=0.04$), figure 28 bas).

d. Performances pour discriminer les patients des TNE localisées des TNE localement avancées et métastatiques

Pour les paramètres statiques et dynamiques significativement différents entre les TNE locales et les TNE localement avancées/ métastatiques, une analyse ROC a été réalisée selon les valeurs minimale, moyenne et maximale de chaque paramètre pour chaque patient. Les valeurs minimales de chacun des paramètres avaient les meilleures performances diagnostiques pour différencier les TNE locales des TNE localement avancées et métastatiques (AUC à 0.81, 0.77, 0.74 et 0.77 pour le Ki lésionnel minimal, le SUVmax minimal, le SUVpeak minimal et le SUVmean minimal respectivement) (tableau 40 et figure 29). Les valeurs maximales de chaque paramètre avaient les performances les plus médiocres et les valeurs moyennes des performances intermédiaires (données non montrées). Quelque soit l'approche, le Ki présentait la meilleure performance diagnostique. La comparaison de l'AUC du Ki lésionnel minimal avec les autres AUC était statistiquement supérieure en comparaison avec le SUVpeak ($p=0.016$) et une tendance à la significativité avec le SUVmax et le SUVmean ($p= 0.09$ et 0.12 respectivement).

Paramètre	AUC [IC95%]	p value	Cut off	Se (%)	Sp (%)	ED(%)
SUVmax minimal	0.77 [0.64;0.9]	<0.001	38.1	76.9 [61.4;87.5]	68.2 [47.1;83.7]	73.8
SUVpeak minimal	0.74 [0.60; 0.87]	0.001	25.1	79.5 [64.1;89.4]	59.1 [38.7;76.7]	72.1
SUVmean minimal	0.77 [0.64;0.90]	<0.001	26.6	87.2 [72.7;94.8]	59.1 [38.7;76.7]	77.0
Ki lésionnel minimal	0.81 [0.69;0.93]	<0.001	21.5	84.6 [69.8;93.0]	65.0 [43.1;81.9]	78.0

Tableau 40 : Performances diagnostiques des valeurs minimales de SUVmax, SUVpeak, SUVmean et Ki lésionnel dans la distinction des patients présentant une TNE locale ou une TNE localement avancée ou métastatique

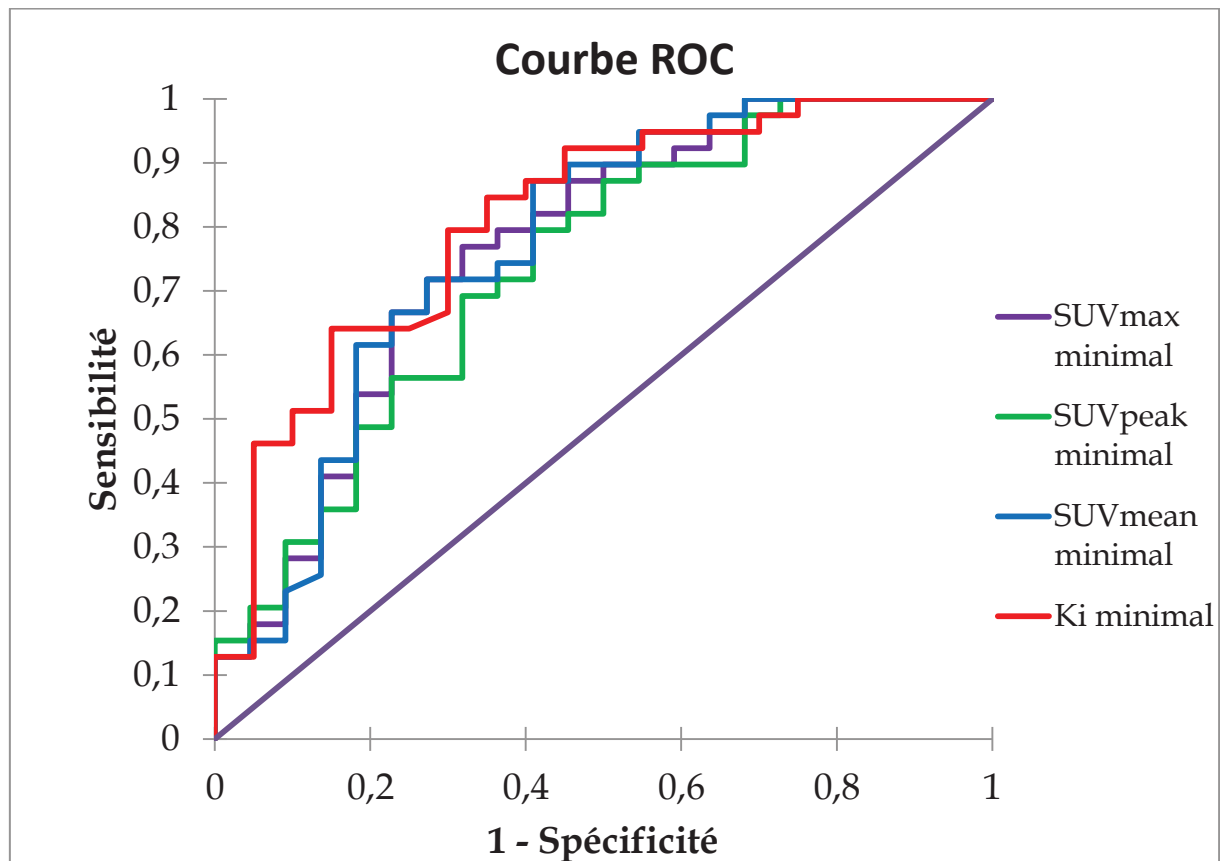


Figure 29 : Courbe ROC pour les valeurs minimales de SUVmax, SUVpeak, SUVmean et Ki lésionnel dans la distinction des patients présentant une TNE locale ou une TNE localement avancée ou métastatique

4. Discussion

Notre étude est la première étude évaluant un protocole d'acquisition dynamique corps entier (« whole body ») dans le cadre d'une acquisition ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM.

Les résultats de nos valeurs de paramètres SUV et Ki ont montré que les paramètres physiologiques statiques et dynamiques étaient globalement influencés par la présence d'un traitement par AS, du type de machine TEP et par le caractère métastatique ou non de la maladie en analyse univariée. Il est connu que la mise en place des AS entraîne une diminution des fixations physiologiques hépatique et splénique. Dans une étude récente, 21 patients avec une TNE métastatique bénéficiaient d'un ^{68}Ga -DOTATATE-TEP/TDM avant et après mise en place d'AS. Le SUVmax moyen splénique et hépatique diminuaient significativement après le traitement par AS de 30.3 à 23.1 et de 10.3 à 8.0 ($p = <0.0001$) respectivement [Cherk et al. 2018]. Après analyse multivariée, les résultats de notre étude ont montré que les paramètres SUV et le Ki étaient diminués par la prise d'un traitement par AS allant donc dans le sens des résultats des études précédentes. Cependant, le Ki tout

particulièrement au niveau hépatique n'était pas influencé par le type de TEP ($p=0.901$) contrairement aux paramètres SUV ($p=0.048$ et 0.024 pour le SUV mean et le SUVmax respectivement), suggérant donc une plus grande robustesse et comparabilité de ce paramètre sur des machines différentes. Dans notre analyse, le Ki hépatique et splénique n'étaient également pas influencés par la présence d'une maladie localement avancée/métastatique versus maladie locale ($p=0.406$ et $p=0.963$ respectivement) contrairement au SUVmax, SUVmean hépatique et SUVmean splénique. Ces derniers résultats suggèrent que le Ki pourrait être un paramètre intéressant à étudier pour évaluer la fixation des organes physiologiques (hépatique, splénique mais aussi rénale (non réalisé dans notre étude) chez les patients présentant une maladie métastatique (notamment pour les calculs de TLR Ki) mais aussi pour des problématiques de dosimétrie après radiothérapie interne vectorisée (RIV). En effet, certaines études suggèrent que la fixation des organes physiologiques comme la rate est plus faible en cas de volume tumoral important (« Sink effect ») [Beauregard et al. 2012] laissant présager que l'activité administrée en RIV devrait être adaptée à la masse tumorale sans effet délétère sur l'irradiation des tissus sains. Une étude plus récente menée s'intéressait à la biodistribution du ^{68}Ga -DOTATOC dans une population de patients présentant une TNE métastatique. Dans cette étude, il n'y avait pas d'impact de la charge tumorale sur la fixation des organes physiologiques [Werner et al. 2019], résultats en contradiction avec les conclusions de l'étude de Beauregard et al. [Beauregard et al. 2012]. Nos résultats ont retrouvé que chez les patients ayant une TNE métastatique, le Ki hépatique et splénique n'était absolument pas influencé par la présence d'une maladie métastatique (à fortiori à volume tumoral plus important) versus maladie locale. L'utilisation du Ki des organes physiologiques mériterait donc d'être évaluée dans de futures études en RIV pour l'éventuelle adaptation de l'activité injectée. En effet, compte tenu du faible taux d'effets secondaires [Bodei et al. 2015], l'attitude actuelle est d'explorer les possibilités dosimétriques d'augmentation du nombre de cures dans le schéma séquentiel du traitement [Huizing et al. 2018].

Concernant les fixations tumorales pathologiques, les valeurs des paramètres SUV et du Ki n'étaient pas statistiquement différents chez les patients présentant une TNE de grade 1 versus 2 (ou avec un $\text{Ki-67} > 10\%$ versus $< 10\%$). Ces données sont concordantes avec d'autres études publiées. En effet, les études ont pu montrer que le SUVmax était inversement corrélé avec le Ki-67 et le grade tumoral mais en prenant l'ensemble de la population de bas grades (G1/G2 versus G3). Cependant, cette corrélation ne paraît pas

évidente si on se limite au TNE bien différenciées seules G1 et G2, qui ont des chiffres de SUVmax sensiblement semblables. Dans une étude rétrospective comprenant 126 TNE GEP G1, G2 et G3, la corrélation entre le Ki-67 et le SUVmax obtenue en ^{68}Ga -DOTATATE-TEP/TDM était étudiée. Le SUVmax était plus bas dans les TNE/CNE G3 (12.8 ± 12.3) que dans les TNE G1/G2 (29.2 ± 28.6 et 26.0 ± 16.20 respectivement) [Yu et al. 2019]. Dans l'article de Partelli et al., en ^{68}Ga -DOTANOC-TEP/TDM la valeur médiane du SUVmax était même plus haute dans les TNE pancréatiques G2 versus G1 (53.5 et 31.5 respectivement), alors qu'elle était de 16.5 dans le sous-groupe G3 [Partelli et al. 2014]. Le Ki lésionnel suivait les mêmes tendances et ne semblait donc pas plus discriminant. Les patients avec une pTNE avaient des paramètres SUV et Ki plus élevés en comparaison des TNE intestinales ($p < 0,001$) ce qui est concordant avec la littérature [Campana et al. 2010 ; O'Toole et al. 2006]. Le Ki lésionnel suivait également les mêmes tendances que les paramètres SUV.

La corrélation entre les paramètres SUV et Ki a été étudiée dans d'autres études de la littérature. Dans les séries d'une équipe suédoise, il a été mis en évidence une relation non linéaire entre le SUV et le Ki tumoral [Velikyan et al. 2014; Ilan et al. 2019] pour des acquisitions dynamiques « one-step » (un pas d'acquisition) monochamp en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM ; ces études montrant en effet qu'au delà d'un Ki $> 20 \text{ ml/min/ml}$, les valeurs de SUV n'évoluaient pas. L'étude de Ilan et al. évaluait la corrélation entre le SUVmean, le rapport T_m/B_m obtenue sur une acquisition statique et le Ki obtenue sur l'acquisition dynamique monochamp. L'étude retrouvait une relation non linéaire entre SUVmean et le Ki avec une bonne corrélation ($R^2 = 0.81$). Cependant, dans une autre étude allemande portant sur 20 patients présentant une TNE métastatique candidat à une RIV, la relation entre le Ki et le SUVmean était une relation linéaire avec un R^2 à 0.77. Une modélisation non linéaire n'avait cependant pas été envisagée [Van Binnebeek et al. 2016]. Nos résultats semblent plutôt concordants avec les résultats de la cohorte suédoise. La corrélation en régression non linéaire était cependant un peu moins forte dans notre série ($R^2 = 0.701$ versus 0.81 dans l'étude de Ilan et al. [Ilan et al. 2019]). Par ailleurs, il semble que la valeur de plateau soit plus élevée dans notre étude (SUV 50-60 environ). Nos résultats sont donc en faveur des hypothèses émises dans les études précédentes suggérant que le SUV ne reflète que partiellement la densité de récepteurs pour les tumeurs à haute expression de SSTR et pouvait conduire à une sous-estimation de leur expression dans certains cas. L'une des hypothèses pour expliquer ce phénomène est que la biodisponibilité du peptide dans le plasma pourrait être un facteur limitant pour l'absorption du radiotraceur chez les patients ayant une masse tumorale importante avec une expression élevée de SSTR. En effet, en cas

de masse tumorale importante associée à une charge de récepteurs élevée, une clairance plasmatique rapide du radiotraceur est alors observée. Ce dernier point n'affectera pas la précision du Ki puisque les concentrations plasmatiques sont prises en compte lors de l'estimation du Ki, mais cela affecte le SUV puisque la quantité absolue de traceur absorbé dans les tissus est limitée par les faibles concentrations d'activité plasmatique. La quantité totale de récepteurs chez ces patients est probablement si élevée que presque tout le peptide est éliminé du plasma au cours de l'analyse, ce qui entraîne une saturation apparente des valeurs du SUV [Ilan et al. 2017]. L'étude de Ilan et al. a en effet évalué ce concept en faisant l'hypothèse que le rapport TBR pourrait être un meilleur paramètre statique pour évaluer l'expression des SSTR. Dans cette étude la corrélation entre le Ki tumoral et le SUVmean ($R^2=0.81$) était donc non linéaire comme expliqué précédemment mais la corrélation entre le Ki tumoral et le TBR était linéaire avec une corrélation excellente ($R^2=0.98$). Les auteurs concluaient que TBR reflétait mieux la densité de SSTR que le SUV et pourrait être l'outil de mesure à préférer pour l'évaluation semi-quantitative de l'absorption tumorale de ^{68}Ga -DOTATOC et de ^{68}Ga -DOTATATE TEP/TDM [Ilan et al. 2019]. Ces données sont à confirmer dans des études futures notamment comme paramètre prédictif de réponse thérapeutique ou d'évaluation thérapeutique intermédiaire / post-thérapeutique en RIV mais peut être également en cas de traitement par AS.

Il est à noter que dans les études s'étant intéressées à l'acquisition dynamique en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM, les valeurs des paramètres SUV et Ki étaient plus faibles que les nôtres. Ceci pourrait s'expliquer de différentes raisons. Premièrement, notre population comportait principalement des patients présentant des TNE d'origine pancréatique ayant des SUV plus élevés que les TNE d'autres origines, notamment intestinales [Campana et al. 2010 ; O'Toole et al. 2006]. L'étude de Ilan et al. incluait 10 TNE intestinales et 6 pTNE sur leur cohorte de 22 patients métastatiques. Des patients avaient également un CNE pancréatique (Ki-67 à 30%) et une TNE rectale grade 3 ((Ki-67 à 30%)[Ilan et al. 2019]. L'étude de Van Binnebeek et al. incluait également une majorité de TNE du midgut (14/20) toutes métastatiques (différenciation et grade non décrits) [Van Binnebeek et al. 2016]. Dans notre cohorte, nous avons inclus également des TNE localisées qui présentaient des valeurs de SUV significativement plus élevées que les patients avec une TNE localement avancées/métastatiques. Enfin, nos patients ont bénéficié d'examens sur machine de nouvelles générations ToF et/ou à détection numérique entraînant une augmentation des valeurs de SUV [Rubello et al. 2018].

Nous nous sommes également intéressés à étudier les valeurs des rapports TLR et TSR pour les paramètres statiques et dynamiques afin d'évaluer le contraste dans l'image. Nos résultats montrent un rapport TLR Ki significativement plus élevé que le rapport hépatique Tm/Lm avec un ratio global entre les deux de 1.4 ($p=0.003$). Nos résultats sont concordants avec l'étude de Ilan et al. qui retrouvait cependant un rapport sensiblement supérieur à 2.3 [Ilan et al. 2017], s'expliquant toujours par des différences de populations sélectionnées. Le rapport TSR Ki était également significativement plus élevé que le rapport splénique Tm/Sm avec un ratio global à 1.2 ($p=0.04$). L'objectif de notre étude n'était pas d'évaluer les performances diagnostiques d'une acquisition dynamique versus statique car nous considérons que le ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM est un examen déjà extrêmement sensible. La présence d'un meilleur contraste sur bruit de fond physiologique pourrait cependant être intéressante pour la détection de métastases hépatiques notamment et les performances d'une acquisition dynamique en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM pourraient être comparées au Gold Standard qu'est l'IRM hépatique dans cette indication.

Nous avons mené une analyse ROC pour évaluer les performances diagnostiques des paramètres statiques et dynamiques significativement différents entre les TNE locales et les TNE localement avancées/métastatiques. L'intérêt d'une telle approche s'inscrit dans l'hypothèse que les TNE localisées avec un SUV ou un Ki très élevés pourraient être moins agressives et avoir un moins grand potentiel pour devenir métastatique et que le Ki pourrait être plus discriminant pour dissocier ces deux populations. Cette approche s'inscrit également dans l'hypothèse de notre étude GAPET-NET où le Ki tumoral pourrait avoir de meilleures performances pronostiques pour prédire l'évolution d'une TNE (récurrence en cas de TNE localisée ou progression en cas de TNE localement avancée/métastatique). La valeur minimale du Ki avait les meilleures performances diagnostiques pour différencier les TNE locales des TNE localement avancées et métastatiques ($\text{AUC} = 0,81$). Ces résultats montrent donc la capacité du Ki à discriminer les TNE locales des TNE localement avancées/métastatiques à un instant t et renforce donc notre hypothèse que le Ki tumoral pourrait être un meilleur paramètre pronostique que les paramètres SUV (cf Chapitre 3 III.A).

La principale limite de notre étude est que sur le plan méthodologique, nous n'avons pas prévu de prélèvement artériel pour ajuster notre fonction d'entrée. Nous pensons cependant qu'il est important qu'une telle acquisition dynamique demeure la moins invasive possible et soit donc applicable en routine clinique. Par ailleurs, notre cohorte demeure

monocentrique et notre population est hétérogène car nous avons inclus des TNE localisées et métastatiques de sites primitifs différents.

Dans le futur, les valeurs de Ki des fixations physiologiques et lésionnelles et des rapports TLR et TSR pourraient aussi être étudiées dans le cadre d'acquisitions dynamiques TEP basées sur des nouveaux traceurs antagonistes (ex : ^{68}Ga -OPS202). En effet, ces antagonistes présentent comme intérêt principal d'avoir un meilleur contraste pour la détection des lésions hépatiques du fait d'une fixation physiologique moins importante sur le parenchyme hépatique sain [Nicolas et al. 2018]. Enfin, cette technique pourrait également être testée avec un nouveau traceur fluoré des agonistes de la somatostatine (^{18}F -SiFalin-TATE) récemment évalué dans une étude incluant 13 TNE et montrant des rapports TLR et TSR comparables à ceux retrouvés en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM [Ilhan et al. 2019].

En conclusion, notre étude est la première étude ayant évalué la faisabilité d'une acquisition dynamique corps entier en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM. Nos résultats suggèrent une meilleure caractérisation des fixations physiologiques notamment hépatique pouvant être d'un intérêt futur dans le calcul de paramètre TLR ou dans l'adaptation dosimétrique du traitement par RIV. Nos résultats confirment que la relation entre le SUV lésionnel et le Ki lésionnel suit une relation non linéaire décrite dans des études de plus faible effectif appliquée à un seul pas d'acquisition TEP [Ilan et al. 2019]. Nous retrouvons également un meilleur contraste avec l'approche Ki par rapport à l'approche SUV (TLR Ki versus T_m/L_m et avec le TSR Ki versus T_m/S_m). Enfin nos résultats suggèrent un potentiel intérêt du Ki en comparaison des paramètres SUV pour mieux caractériser les patients avec une TNE locale versus localement avancée/métastatique.

5. Articles

Ces données ont été soumises sous la forme d'un abstract pour communication orale au congrès du GTE Paris 2019.

C. ETUDE 4 : Intérêt d'une acquisition dynamique corps entier pour différencier les TNE pancréatiques des fixations physiologiques de l'uncus pancréatique en ^{68}Ga -DOTATOC TEP/TDM

1. Rationnel

La TEP aux ^{68}Ga -DOTApeptides a considérablement contribué à l'amélioration du diagnostic, de la stadification et du suivi des patients atteints de TNE notamment de primitif pancréatique. La forte absorption des ^{68}Ga -DOTApeptides dans les TNE pancréatiques (pTNE) a largement été décrite dans la littérature, et le SUVmax moyen dans ces tumeurs est souvent très élevé, généralement supérieur aux TNE de primitifs autres [Campana et al. 2010 ; O'Toole et al. 2006 ; Yu et al. 2019] avec cependant un intervalle très large de valeurs selon les séries.

L'hyperfixation du pancréas, tout particulièrement de la tête et de l'uncus pancréatique a été rapportée comme une fixation physiologique et fréquente lors de l'imagerie TEP aux ^{68}Ga -DOTApeptides. Les hypothèses pour expliquer cette hyperfixation sont une prédominance d'îlots cellulaires endocrines au niveau de l'uncus et/ou une hyperplasie cellulaire à ce niveau [Virgolini et al. 2010 ; Hofman et al. 2015]. Chez les patients atteints de TNE potentiellement multifocales, cette activité physiologique peut parfois rendre difficile la distinction avec des tumeurs pancréatiques, des tumeurs proximales de l'intestin moyen ou des métastases nodulaires péritonéales, et nécessite une évaluation minutieuse des images morphologiques TDM ou IRM pour confirmer l'absence d'anomalie structurale associée. Il s'agit donc d'un piège classique pouvant faire porter un diagnostic erroné de tumeur pancréatique dans le cadre de la TEP aux ^{68}Ga -DOTApeptides [Hofman et al. 2015 ; Prasad et Baum. 2010].

Le diagnostic différentiel entre une pTNE ou une hyperfixation diffuse de l'uncus pancréatique (HDU) est donc important. Cette thématique a déjà été explorée dans la littérature. En ^{68}Ga -DOTApeptides TEP/TDM, le SUVmax des pTNE semble ainsi plus élevé que celui des HDU bien qu'il y ait un certain chevauchement des valeurs [Krausz et al. 2012 ; Prasad et al. 2010 ; Jacobson et al. 2012 ; Graybiel et Hope. 2019]. Prasad et al. ont suggéré un cut-off de SUVmax à 8.6 dans leur cohorte pour faire le diagnostic différentiel HDU / pTNE [Prasad et al. 2010]. Une autre étude portant sur 96 patients n'a cependant pas permis de

trouver un seuil de SUVmax permettant d'avoir une bonne sensibilité et une bonne spécificité diagnostiques [Krauz et al. 2012]. Enfin, une étude récente s'est intéressée à l'intérêt d'une acquisition en TEP-IRM, permettant une co-localisation optimale des anomalies détectées selon l'une ou les deux modalités. Les auteurs concluaient que la présence d'une hyperfixation diffuse avec une valeur basse de SUVmax en TEP associée à l'absence de restriction de la diffusion en IRM permettait d'améliorer l'analyse des images [Graybiel et Hope. 2019].

Il a déjà été montré que les acquisitions dynamiques en ^{18}F FDG-TEP/TDM permettaient de différencier processus malin/bénin et/ou pathologique/physiologique [Karakatsanis et al. 2015]. L'hypothèse de notre étude est que le Ki pourrait être plus discriminant que le SUVmax en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM pour distinguer les pTNE des HDU.

L'objectif de cette étude ancillaire était d'évaluer les performances diagnostiques du Ki issus d'une acquisition dynamique corps entier comme paramètre pour distinguer les pTNE des HDU.

2. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique ancillaire de l'étude GAPET-NET (NCT03576040) dont les critères d'inclusion ont été détaillés dans le paragraphe III.A.2.a. Les patients ayant bénéficiés d'une acquisition dynamique pour suspicion de TNE mais qui était infirmée par l'examen pouvaient être inclus dans l'étude comme population témoin.

a. Population

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient ayant une indication à une ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM pour le bilan d'une TNE bien différenciée connue ou pour suspicion de TNE bien différenciée ;
- Ayant bénéficiée d'une acquisition dynamique 4D TEP/TDM corps entier ;

- Découverte d'une lésion évocatrice de TNE de site pancréatique (primitive (pTNE) ou métastase d'une TNE d'autre origine connue) ou découverte fortuite d'une hyperfixation diffuse de l'uncus pancréatique (HDU).

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Antécédents de pancréatectomie totale excluant la possibilité d'une TNE de site pancréatique ou d'une HDU ;
- Absence de TNE de site pancréatique ou de HDU visualisée ;
- Lésion d'origine pancréatique incertaine (notamment doute sur lésion ganglionnaire péripancréatique).

Chaque patient était informé le jour de leur examen de manière verbale et écrite, complète et loyale en des termes compréhensibles, des objectifs et des procédures de réalisation d'une acquisition dynamique 4D TEP/TDM complémentaire en plus de l'acquisition statique prévue. Tous les patients inclus ont exprimé leur non-opposition à la réalisation de l'acquisition dynamique et participation de cette étude.

b. Définition des HDU et des pTNE

Concernant la comparaison des deux populations, chaque lésion était classée en HDU, en pTNE ou en HI (hyperfixation indéterminée) selon le gold standard suivant.

Les hyperfixations pathologiques classées TNE étaient celles correspondant à une hyperfixation focalisée avec traduction morphologique confirmée à la TDM couplée à la TEP et/ou sur un autre examen d'imagerie et/ou sur confirmation histologique.

Les hyperfixations physiologiques classées HDU étaient celles ayant un aspect de fixation évocatrice diffuse de l'uncus pancréatique et sans traduction morphologique au TDM couplé au TEP et sur les autres examens d'imagerie disponibles :

- Si aucune TNE n'était diagnostiquée chez le patient, l'absence de traduction morphologique devait être confirmée à la TDM couplée à la TEP
- Si une TNE était diagnostiquée (pTNE ou autre à distance) ou déjà connue, l'absence de traduction morphologique devait être confirmée à la TDM couplée à la TEP et également sur au moins un autre examen d'imagerie (parmi TDM, IRM abdominale dédiées, échoendoscopie digestive).

c. Analyse des images

Le protocole des acquisitions statiques et dynamiques avec les systèmes mCT64, mCT Flow et Vision sont décrits dans l'étude 3 (paragraphe III.B.2.c.).

Paramètres dynamiques

Les débits entrants net (Ki) (exprimés en ml/min/100ml) fondés sur l'analyse graphique de Patlak ont été calculés pour chaque VOI lésionnel et tissus normaux (hépatique, splénique) selon le protocole décrit dans l'étude 3 (Ki lésionnel, Ki hépatique et Ki splénique). Des rapports entre le Ki lésionnel et Ki hépatique et splénique étaient également calculés : TLR Ki et TSR Ki, respectivement.

Paramètres statiques

Les VOI hépatique, splénique de l'acquisition dynamiques étaient projetés sur les images statiques et utilisés pour obtenir le SUVmax et le SUVmean hépatique et splénique. Les VOI lésionnels étaient projetés sur les images statiques pour calcul des paramètres statiques conventionnels : SUVmax, SUVpeak, SUVmean, MTV (en utilisant un seuil de délinéation de 40% du SUVmax = MTV40%) et TLG. Des rapports entre le SUVmax tumorale et le SUVmax ou SUVmean hépatique et splénique étaient également calculés : TM/LM, TM/Lm, TM/SM et TM/Sm, respectivement.

d. Analyse statistique

Les données qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de fréquences. Les données quantitatives continues ont été décrites en termes de moyennes avec écart-types et/ou de médianes [IQ]. Le test U de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les groupes.

Une analyse ROC a été effectuée pour évaluer les performances diagnostiques des paramètres TEP statique et dynamique significativement différents entre les groupes HDU et pTNE ($p < 0.05$). L'indice de Youden a été utilisé pour trouver le meilleur cut-off de chaque variable [Youden et al. 1950]. L'AUC, la sensibilité, la spécificité et l'exactitude diagnostique ont été rapportées.

3. Résultats

Cent-cinq patients ont bénéficié d'une acquisition dynamique entre le Juillet 2018 et Juillet 2019 (âge = 60.18 ± 15.35 ans ; sexe 55H/50F (52.4%/47.6%) ; poids 75.39 ± 15.88 Kg avec une acquisition statique effectuée 53.3 ± 5.6 min après l'injection de 196.23 ± 40.99 MBq).

La sélection de la population est décrite dans le flowchart (figure 30). Six patients ont été exclus du fait d'un antécédent de pancréatectomie totale (n=3) ou en cas de lésion d'origine pancréatique incertaine (n=3). Cinquante patients (47.6%) ne présentaient ni HDU ni TNE. Parmi les 105 patients, 27 (25.7%) présentaient une HDU pancréatique et 28 (26.6%) une TNE.

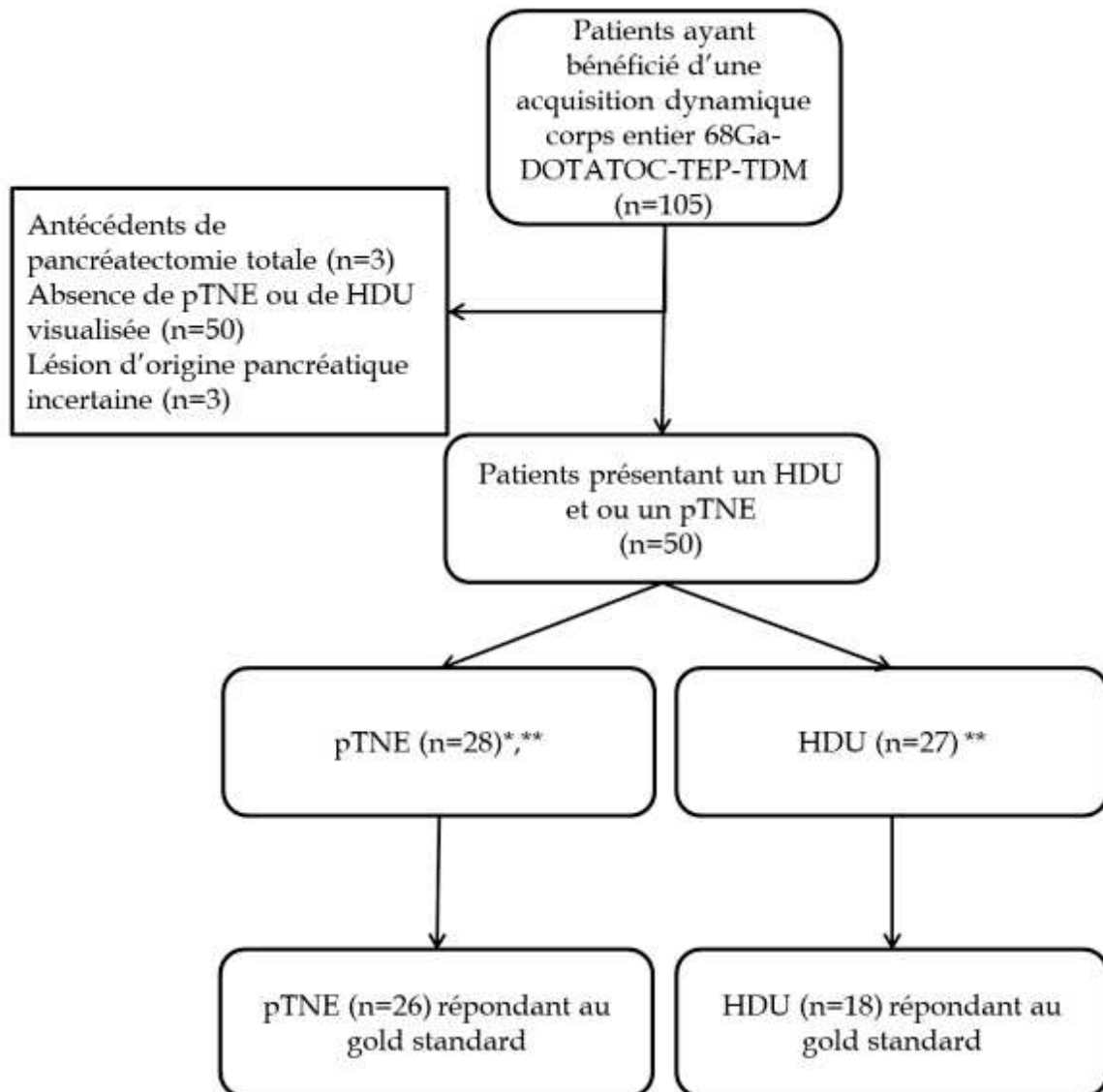


Figure 30: Flowchart de l'étude

*2 lésions pour 2 patients

*3 patients avec une lésion pancréatique et un aspect d'HDU associée

La comparaison des valeurs de chaque paramètre sont représentées dans le tableau 41. Tous les paramètres statiques et dynamiques étaient statistiquement supérieurs dans les TNE par rapport aux HDU. Les paramètres volumétriques (MTV40% et TLG) n'étaient en revanche pas discriminants. Tous les rapports TLR et TSR étaient statistiquement supérieurs dans les TNE par rapport au HDU ($p < 0.0001$). Quel que soit le rapport utilisé, aucune HDU n'avait une fixation supérieure au BDF splénique.

Paramètre	HDU (n=18)	TNE (n=26)	p value
Ki	5.22 (2.06-27.06)	25.33 (4.93-137.41)	<0.001
TLR Ki	1.74 (0.68-5.69)	11.49 (3.23-37.04)	<0.001
TSR Ki	0.34 (0.17-0.82)	2.43 (0.41-10.97)	<0.001
SUVmax lesion	13.62 (7.29-39.62)	53.99 (14.53-184.31)	<0.001
SUVpeak lesion	9.11 (4.68-24.25)	31.81 (7.25-147.76)	<0.001
SUVmean lesion	7.59 (3.86-23.3)	31.82 (8.03-114.60)	<0.001
MTV40% (ml)	5.23 (0.98-13.65)	2.3 (0.33-78.13)	0.09
TLG (g)	44.38 (5.32-128.32)	63.33 (4.88-3720.52)	0.22
TM/LM	1.56 (0.76-3.98)	7.47 (2.06-21.06)	<0.001
TM/Lm	2.57 (1.35-7.13)	13.23 (3.52-39.42)	<0.001
TM/SM	0.43 (0.28-0.71)	2.77 (0.54-10.83)	<0.001
TM/Sm	0.54 (0.36-0.88)	3.53 (0.68-16.18)	<0.001

Tableau 41 : Comparaison des valeurs médianes des paramètres TEP statique et dynamique entre les HDU et les TNE (min max)

Les performances diagnostiques de chaque paramètre sont représentées dans le tableau 42. En considérant les paramètres statique et dynamique au pancréas, le Ki et le SUVpeak avait la meilleure sensibilité (88.5%) tandis que le Ki, le SUVmax et le SUVmean avait la meilleure spécificité (94.4%). Enfin la meilleure précision diagnostique était obtenue avec le Ki (90.9%). En considérant les ratios au foie et à la rate, le TLR Ki et le TSR Ki avait la meilleure sensibilité (95.7%) tandis que le TM/SM et TM/Sm la meilleure spécificité (100%). Finalement, le TLR Ki présentait la meilleure précision diagnostique (95.1%).

Paramètre	AUC	IC 95%	p value	Cut-off	Se (%)	Sp (%)	ED((%)
Ki	0.93	0.89-0.98	<0.001	8.89	88.5	94.4	90.9
TLR Ki	0.99	0.99-0.99	<0.001	4.56	95.7	94.4	95.1
TSR Ki	0.98	0.98-0.98	<0.001	0.649	95.7	94.1	95.0
SUVmax lesion	0.95	0.95-0.95	<0.001	28.0	84.6	94.4	88.6
SUVpeak lesion	0.93	0.88-0.97	<0.001	14.78	88.5	83.3	86.4
SUVmean lesion	0.95	0.95-0.95	<0.001	17.75	84.6	94.4	88.6
TM/LM	0.98	0.98-0.98	<0.001	3.76	91.0	94.4	92.5
TM/Lm	0.99	0.99-0.99	<0.001	5.72	95.5	94.4	95.0
TM/SM	0.97	0.97-0.97	<0.001	0.975	91.3	100	95.0
TM/Sm	0.97	0.97-0.97	<0.001	1.32	91.3	100	95.0

Tableau 42 : AUC avec IC à 95% et performances diagnostiques de chaque paramètre TEP statique et dynamique pour distinguer les TNE des HDU

AUC (AUC), AUC avec intervalle de confiance à 95% (IC95%) ; Sensibilité (Se) ; Spécificité (Sp) ; Précision (ED)

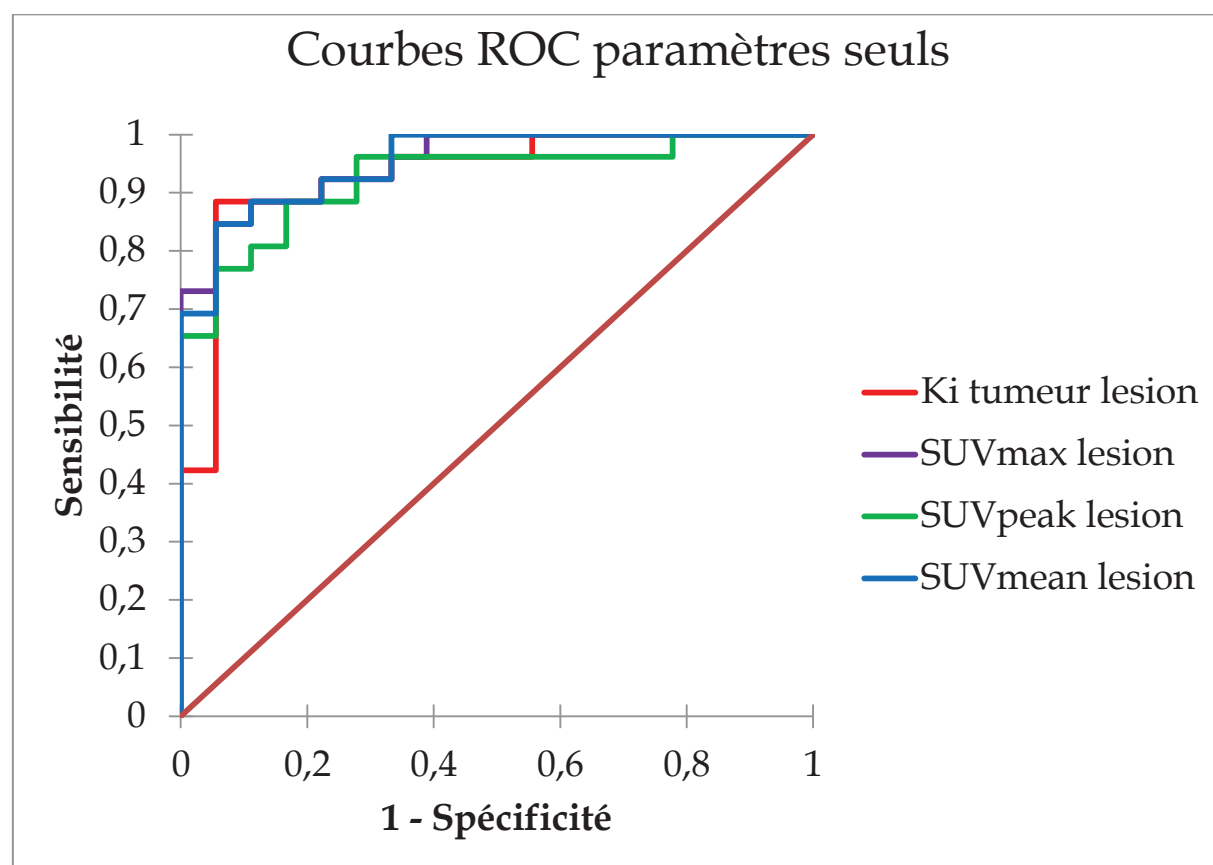


Figure 31 : Courbes ROC obtenues pour chaque paramètre statique et dynamique

Les courbes ROC avec AUC pour les paramètres statiques et dynamiques au pancréas et des ratios au foie et à la rate TLR et TSR sont illustrées dans les figures 31 et 32. Pour les paramètres seuls, le SUVmax et le SUVmean avaient les meilleures AUC (0.953). Pour les rapports TLR et TSR, le TLR Ki avait la meilleure AUC (0.990). Les performances de chaque paramètre n'étaient pas statistiquement différentes.

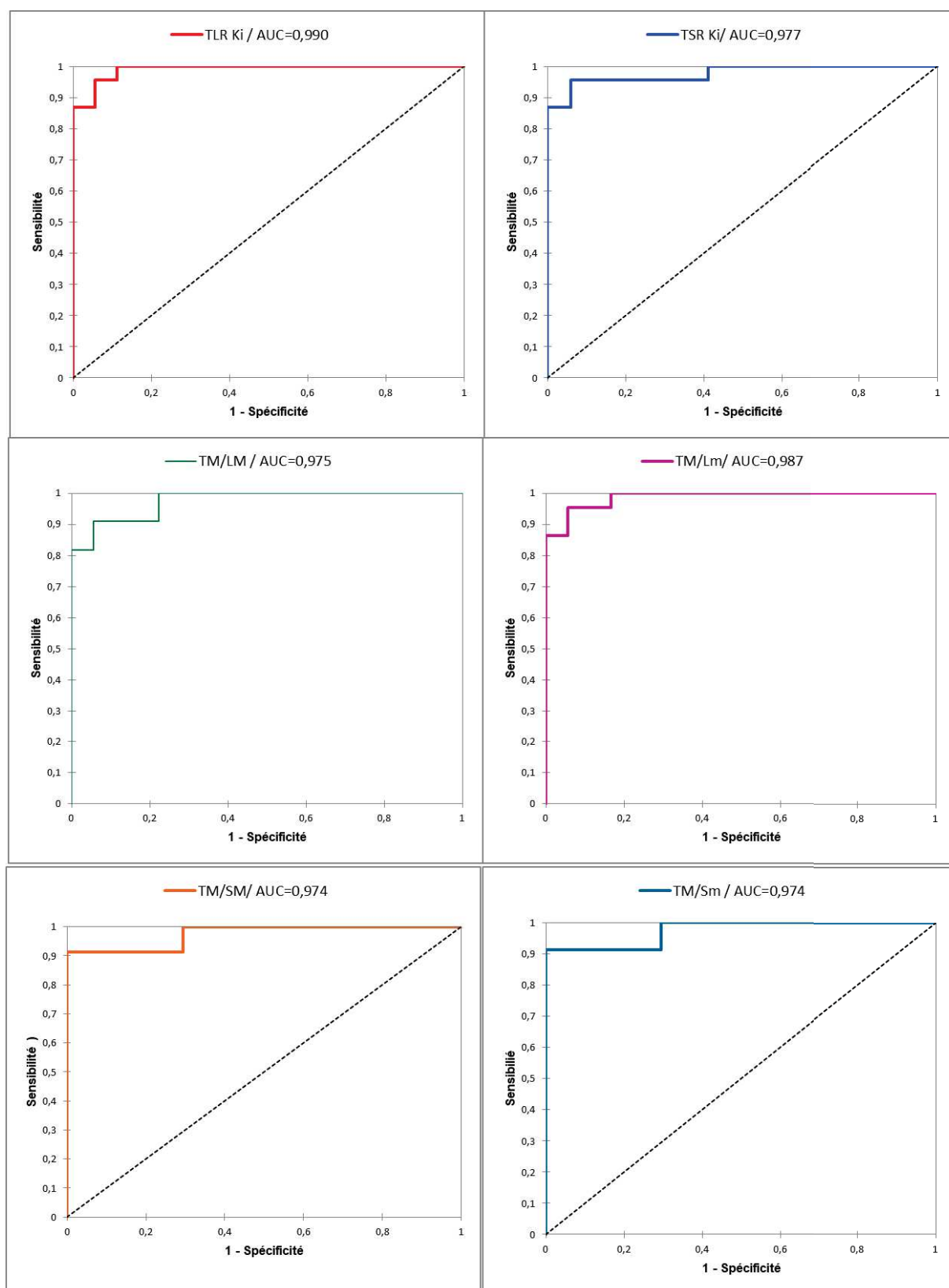


Figure 32 : Courbes ROC des rapports TLR et TSR obtenues pour chaque paramètre statique et dynamique

4. Discussion

Notre étude est la première étude évaluant l'intérêt d'une acquisition dynamique et du paramètre Ki pour le diagnostic différentiel HDU et TNE.

En ^{18}F FDG-TEP/TDM, de nombreuses études ont évalué l'intérêt d'approche dynamique pour différencier des pathologies bénignes et malignes par exemple dans le cadre du diagnostic de malignité d'une tumeur pulmonaire [Hubner et al. 1996], ou encore dans le cadre d'évaluation post-thérapeutique pour distinguer remaniements inflammatoires post-thérapeutiques et maladie résiduelle [Choi et al. 2013]. Nous nous sommes donc intéressés à l'utilité d'une telle acquisition pour différencier l'HDU physiologique des TNE en imagerie ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM, qui est un piège diagnostique classique.

Nos résultats montrent d'excellentes performances diagnostiques des paramètres statiques et dynamiques mais surtout des rapports TLR et TSR, notamment avec l'approche Ki.

Concernant la prévalence des HDU dans notre cohorte, 25.7% des patients présentaient une HDU pancréatique. Ces données sont légèrement inférieures aux chiffres de la littérature : 34,8% dans l'étude de Graybiel et al. en ^{68}Ga -DOTATATE-TEP/TDM [Graybiel et al. 2019], 36,3% dans l'étude de Krauz et al. en ^{68}Ga -DOTANOC-TEP/TDM [Krauz et al. 2012] et 70% dans l'étude de Jacobsson et al. en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM [Jacobsson et al. 2012].

En approche SUV, nos résultats montrent que les paramètres statiques ont de bonnes performances avec des AUC à 0.93 pour le SUVmax et le SUVmean, et à 0.95 pour le SUVpeak. Nos résultats sont globalement concordants avec les données de la littérature. Dans l'étude de Graybiel et al., les valeurs de SUVmax moyen dans les HDU et les TNE en ^{68}Ga -DOTATATE-TEP/IRM, étaient comparables à ceux de notre étude (SUVmax à 10.5 ± 7.2 versus SUVmax médian à 13.62 dans les HDU et SUVmax à 63.2 ± 52.0 versus SUVmax median à 53.99 dans les pTNE respectivement). Aucun cut-off n'était proposé [Graybiel et al. 2019]. Par ailleurs, dans l'étude de Prasad et al., un cut-off de SUV max de 8.6 obtenu en ^{68}Ga -DOTANOC-TEP/TDM permettait d'avoir une sensibilité et une spécificité de 92% et 94%, respectivement. Avec le même traceur, il n'était en revanche pas retrouvé de cut-off avec des sensibilité et spécificité correctes par Krauz et al [Krauz et al. 2012]. Enfin, l'étude de

Kroiss et al. menée en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/IRM retrouvait un cut-off de SUVmax de 17.1 avec des sensibilité et spécificité de 93.6 % et 90.0%, respectivement [Kroiss et al. 2013].

En approche dynamique, le Ki median dans notre série avait des performances comparables avec une AUC à 0.93 mais une exactitude diagnostique (ED) légèrement supérieure à 90.9% par rapport aux paramètres statiques pour un cut-off à 8.89 ml/min/100ml, mais sans différences significatives. Cela laisse néanmoins espérer son apport potentiel sur une analyse à plus large échelle, bien qu'il n'y ait pas de comparabilité possible avec d'autres données de la littérature.

Les performances diagnostiques des rapports TLR et TSR ont été peu évaluées dans la littérature. Nos résultats suggèrent des performances diagnostiques légèrement supérieures dans notre cohorte par rapport aux paramètres SUV et Ki seuls. De plus, le rapport TLR Ki dans notre cohorte avait les meilleures performances diagnostiques : AUC = 0.990 avec une Se à 95.7% une Sp de 94.4% et une ED de 95.1%. Les performances n'étaient statistiquement pas différentes des rapports TLR et TSR. Dans l'étude de Froeling et al., le TLR moyen des TNE était de 3.2 (min : 0.69 ; max : 23.1) versus 0.94 (min : 0.51 ; max : 1.5) avec un recouvrement important des valeurs d'après les auteurs [Froeling et al. 2014]. A noter que dans notre cohorte, aucune HDU ne présentait une fixation supérieure au SUV ou Ki splénique ce qui pourrait faire du BDF splénique une référence en analyse visuelle et quantitative pour considérer une fixation pancréatique comme pathologique.

Nos résultats sont donc globalement très performants. Une hypothèse pourrait expliquer les très bonnes performances des différents paramètres de notre étude. Les patients inclus dans notre cohorte avaient une indication à une ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM dans le cadre d'une TNE bien différenciée avec donc des valeurs attendues de SUVmax lésionnelles élevées. En cas d'inclusion de TNE G3 ou de CNE, les performances auraient probablement été moindres du fait d'un probable recouvrement plus important des intervalles de valeurs entre les TNE et les HDU.

Les principales limites de notre étude sont : un effectif relativement faible ; notre gold standard n'utilise pas uniquement les données histologiques pour confirmer ou infirmer la présence d'une TNE ou faire le diagnostic d'une HDU.

Enfin, il est important de préciser que notre étude est la première évaluant l'intérêt d'une acquisition dynamique corps entier en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM des TNE. Cette technique n'a aucun impact pour le patient sur un plan dosimétrique notamment. Bien que

nos résultats ne montrent pas de différence significative des deux approches, elle permet la mesure du Ki sur l'ensemble des autres régions de l'organisme inclus dans le protocole d'acquisition pour envisager d'autres considérations diagnostique, pronostique ou d'évaluation thérapeutique des TNE hors champs pancréatique. Ceci ne serait cependant pas possible avec les acquisitions dynamiques « single bed » réalisées sur les systèmes TEP de précédentes générations.

En conclusion, notre étude est la première étude s'intéressant à l'intérêt d'une acquisition dynamique en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM pour discriminer les fixations physiologiques de l'uncus pancréatique des fixations pathologiques. Nos résultats suggèrent d'excellentes performances de l'approche Ki bien que sa supériorité par rapport à l'approche SUV standard n'ait pu être établie, même si le contraste en approche Ki (TLR Ki) présentait la meilleure exactitude diagnostique. Des études complémentaires sur plus large cohorte incluant des lésions de haut grade sont nécessaires. Enfin, cette approche pourrait également être intéressante pour caractériser d'autres lésions tumorales hors TNE pouvant être source de faux positifs telles les méningiomes et plus rarement les tumeurs fibreuses solitaires [Thuillier et al. 2019].

5. Articles

Ces données ont été soumises sous la forme d'un abstract pour communication orale au congrès de la « Société Francophone de Médecine Nucléaire 2020 » à Paris. Un article va être prochainement soumis dans une revue internationale indexée.

D. ETUDE 5 : Comparabilité des paramètres quantitatifs issus des acquisitions ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM et ^{177}Lu -DOTATATE-TEMP/TDM

1. Introduction

La prise en charge des patients atteints d'une TNE bien différenciée métastatique progressives après un traitement de première intention par un AS demeurent mal codifiée. Les possibilités thérapeutiques sont nombreuses parmi les traitements disponibles (traitement locorégionaux en cas de maladie métastatique hépatique, thérapie ciblée, chimiothérapie). La RIV au ^{177}Lu -DOTATATE a récemment obtenue une AMM européenne pour la prise en charge TNE-GEP bien différenciées inopérables ou métastatiques, progressives et exprimant des SSTR chez les adultes. En France, la RIV au ^{177}Lu -DOTATATE peut désormais être indiquée en seconde ligne de traitement après progression sous AS dans la prise en charge des TNE du « midgut » [Strosberg et al. 2017]. Dans le cadre des pTNE métastatiques progressives, la RIV au ^{177}Lu -DOTATATE pouvait également être proposée mais après échec ou contre-indication aux autres options thérapeutiques disponibles ou dans le cadre d'essais cliniques.

La réponse à la RIV au ^{177}Lu -DOTATATE dépend principalement de l'expression des SSTR au niveau des lésions cibles. Les études récentes ont montré que les paramètres semi-quantitatifs issus des acquisitions TEP/TDM aux ^{68}Ga -DOTApeptides pré-thérapeutiques, dont le SUVmax, étaient corrélés à la réponse thérapeutique après RIV [Kratichwil et al. 2015 ; Sharma et al. 2019]. Cependant, les cut-offs de SUVmax demeurent variables en fonction des études. De plus, l'évolution des paramètres SUV durant le suivi des patients entre le début du traitement par RIV et le suivi n'était pas forcément corrélée à la réponse thérapeutique [Gabriel et al. 2009 ; Haug et al. 2010]. Ces études suggèrent donc que l'optimisation des paramètres pour l'évaluation préthérapeutique et de suivi des patients traités par RIV reste donc possible.

Selon le protocole proposé dans l'étude NETTER, la prescription actuelle du ^{177}Lu -DOTATATE comporte 4 cycles de traitement à 7.4 GBq. Ce protocole fixe peut entraîner des effets différents sur des patients en termes d'efficacité thérapeutique mais aussi en termes de

tolérance. Sandström et al. ont émis l'hypothèse qu'une acquisition post-thérapeutique de ^{177}Lu -DOTATATE peut être utilisée pour déterminer le nombre maximal de cycles de traitement administrés au patient tout en restant dans les limites de dose absorbées par l'organe [Sandström et al. 2013]. Néanmoins, leurs mesures étaient calculées à partir de moyenne géométrique dont le degré de certitude est inférieur à une approche quantitative basée sur le SUV telle que possible en imagerie TEP. Une telle approche SUV validée en imagerie TEMP permettrait également d'entrevoir des perspectives d'évaluation thérapeutique avec les examens post-dose, en ciblant les patients réfractaires au traitement avec des surrogates marqueurs à la survie.

La quantification en scintigraphie repose sur la définition d'un facteur de conversion entre le nombre d'évènements enregistrés et la concentration radioactive de la source de rayonnement. Ce facteur de conversion est défini le plus généralement grâce à la mesure scintigraphique d'une source étalonnée, soit en amont de l'examen, soit dans le champ de vue acquis. Cette technique existe depuis longtemps, mais était peu utilisée dans certaines indications comme la mesure par scintigraphie pin-hole de doses traceuses d'iode ^{131}I . La quantification relative en scintigraphie 2D a très vite atteint ses limites du fait de la superposition des structures, et les acquisitions tomoscintigraphiques sont apparues comme plus adaptées et permettant une quantification absolue. Néanmoins de nombreux biais de mesures et de reconstructions entraînaient une faible précision. L'avènement dans les années 2000 de la TEMP/TDM et des reconstructions itératives ont permis un grand bond en avant de la qualité et de la précision des images reconstruites. Grâce à la correction d'atténuation basée sur le TDM, du rayonnement diffusé intégré et de la réponse du collimateur dans les algorithmes de reconstruction, les biais de mesures se sont considérablement réduits et une approche quantitative absolue est apparue comme raisonnable. Plusieurs solutions commerciales sont alors apparues, avec des stratégies différentes. Les premières applications cliniques sont apparues en cardiologie (QPS-QGS, cedar Sinai, Coridor 4DM) et en neurologie. Plus récemment, une approche clinique quantitative est devenue disponible pour toute sorte de tomoscintigraphie (osseuse, pulmonaire, récepteurs à la somatostatine, ...). Certaines solutions proposent une stratégie basée sur la mesure sur des images reconstruites d'un fantôme homogène à radioactivité calibrée pour établir le facteur de conversion coups/MBq/s par pixel (reconstruction OSEM et SpectraQuantTM chez MiM©, Q-metrixTM chez GE©,...), d'autres proposent de mesurer en 2D le facteur de conversion d'une source

ponctuelle, et d'intégrer directement ce facteur dans un algorithme de reconstruction différent (X-SPECT Quant™ et reconstruction OSCGM, siemens©).

Le logiciel SPECTRA Quant™ (MIM© Software, Cleveland, USA) est un donc un nouvel outil permettant une quantification basée sur le SUV en TEMP/TDM. Son utilité a déjà été évaluée dans une étude de faisabilité pour l'évaluation de la tolérance rénale à un traitement par RIV [Mirando et al. 2019].

L'objectif de cette étude de faisabilité était d'évaluer la corrélation entre les valeurs des paramètres de quantification statiques SUV obtenus en ⁶⁸Ga-DOTATOC-TEP/TDM avec les valeurs de SUV obtenue grâce au logiciel SPECTRA Quant™ sur les acquisitions TEMP effectuées après RIV.

2. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique ancillaire de l'étude GAPET-NET (NCT03576040) dont les critères d'inclusion ont été détaillés dans le paragraphe III.A.2.a. Trois patients ont été inclus dans l'étude GAPET-NET et avaient bénéficié d'une acquisition dynamique antérieure dans le cadre d'un ancien examen TEP mais n'avaient pas bénéficié d'une acquisition dynamique dans le cadre de l'examen d'évaluation du traitement par LUTATHERA®. Dans ces conditions, par souci d'homogénéité, seuls les paramètres statiques SUV de l'acquisition ⁶⁸Ga-DOTATOC-TEP/TDM ont été étudiés dans cette étude de faisabilité.

a. Acquisition en ⁶⁸Ga-DOTATOC-TEP/TDM

Le protocole de l'acquisition statique était celui décrit dans le paragraphe III.B.2.c.

b. Acquisition et méthode de quantification en TEMP/TDM au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Le protocole de RIV était celui déjà rapporté dans l'étude NETTER à savoir 4 doses fixes de 7.4 GBeq (200mCi) de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE espacées de 8 semaines chacune [Strosberg et al. 2017]. Les acquisitions TEMP/TDM étaient effectuées le lendemain de

l'injection à l'aide d'une machine Intevo™ (Siemens Healthcare©, Erlangen, Allemagne) avec les paramètres suivants: collimateurs moyenne énergie, deux positions du lit, 64 projections sur 360 ° avec une durée d'acquisition de 25 secondes par vue, matrice 128 × 128, taille de pixel 4,8 × 4,8 mm et épaisseur de coupe de 4,8 mm. Six fenêtres spectroscopiques ont été utilisées (photopic1 [102 ;124], lower scatter1 [85 ;102], upper scatter 1 [124 ;141], photopic2 [187 ; 229], lower scatter2 [164 ;187], upper scatter 2[228 ;249]).

Calibrage

Le scanner TEMP a été étalonné en scannant un fantôme cylindrique uniforme rempli d'eau et 51MBq de ¹⁷⁷Lu au moment de l'acquisition. Un facteur de conversion permettant de convertir le nombre de coups en unités de concentration d'activité (Bq / ml) était calculé comme le rapport entre l'activité réelle et le nombre de coups dans un volume d'intérêt homogène (VOI). Le facteur de conversion résultant était de 9,4757 coups/MBq/s dans notre étude.

Reconstruction grâce au logiciel SPECTRA Quant

Une reconstruction personnalisée en TEMP/TDM permettant la quantification a été effectuée grâce au logiciel SPECTRA Quant™ (MIM© Software, Cleveland, USA) à l'aide d'un algorithme OSEM, comprenant la correction d'atténuation, la correction de diffusion, la récupération de résolution, et le facteur de conversion. Les paramètres de reconstructions étaient de 16 itérations et 8 sous ensembles.

c. Analyse effectuée

Pour chaque patient les paramètres suivants étaient recueillis :

- Fixations physiologiques des parenchymes hépatiques et spléniques étaient recueillies : paramètres statiques en TEP/TDM (SUVmax et SUVmean); paramètres statiques en TEMP/TDM (SUVmax LUTA et SUVmean LUTA) ;
- Fixations pathologiques, 1 à 10 lésions étaient sélectionnées. Les paramètres recueillis étaient : paramètres statiques en TEP/TDM (SUVmax, SUVmean, SUVpeak); paramètres statiques en TEMP/TDM (SUVmaxLUTA et SUVmeanLUTA).

d. Analyse statistique

Les données qualitatives ont été exprimées en pourcentages et en effectifs. Les données quantitatives ont été exprimées en médiane [min ; max].

Une comparaison des valeurs de SUV a été effectuée entre chaque paramètre 2 à 2 (SUVmaxLUTA et SUVmax ; SUVmeanLUTA et SUVmean ; TM/SmLUTA et TM/SmLUTA) a été effectué selon le test de Wilcoxon signé (données appariées).

Une analyse de la corrélation de Pearson des valeurs de SUVmax, SUVmean TM/Sm et TM/Sm en TEP avec le SUVmax et le SUVmean en TEMP/TDM (SUVmaxLUTA et SUVmeanLUTA) était effectuée.

3. Résultats

a. Population

Huit patients ont bénéficié d'un RIV dans notre service dans le cadre de la prise en charge d'une TNE et avaient également bénéficié d'une imagerie ⁶⁸Ga-DOTATOC-TEP/TDM. Six patients ont bénéficié de cette imagerie en évaluation pré-thérapeutique, un patient en évaluation intermédiaire et un en évaluation post -thérapeutique. Le délai médian entre l'injection de LUTATHERA® et l'examen TEP était de 50 jours [28 ; 112]. Les caractéristiques générales de la cohorte sont présentées dans le tableau 43. L'activité injectée lors de l'examen TEP était de 150.5 MBeq/ml [147 ; 171]. L'acquisition statique était réalisée 45 minutes [40 ; 59] après injection du ⁶⁸Ga-DOTATOC. A noter que 3 patients étaient issus de l'étude GAPET-NET ; pour des raisons de puissance statistique, les paramètres Ki n'ont cependant pas explorés.

N°	Sexe, âge	poids (Kg)	Durée depuis le diagnostic (mois)	Localisation tumorale primitive	Syndrome sécrétant	Chirurgie	Métastase	Ki67%	Traitement(s) antérieur(s)	TTT en cours
1	F, 71ans	41	199	Grêle	aucun	résection segmentaire grelique SPG, hysterectomie et annexectomie bilatérale	GG, H, péritonéale et pulmonaire	1	4 : AS, thérapie ciblée (Everolimus), thérapie ciblée (temsirolimus), chimiothérapie (FOLFOX)	AS (pasireotide)
2	F, 68ans	71	15	Grêle	SC	IC droite	GG et H	5	aucun	AS
3	F, 54ans	55	32	Grêle	SC	IC droite	GG et H	15	2 : AS, chimiothérapie (5FU/ZANOZAR)	aucun
4	M, 40ans	76	60	Pancréas	aucun	splénopancréatectomie gauche	GG, H, rate	6	2 : chimiothérapie (cabecitabine temodal) chimiothérapie (5FU streptozotocyne bevacizumab)	aucun
5	F, 83ans	52	80	Grêle	aucun	IC droite	GG, H, os	2	aucun	AS
6	F, 71ans	49	69	Grêle	aucun	IC droite	GG, os	5	aucun	AS
7	F, 76ans	63	19	Grêle	aucun	aucune	GG, H	5	aucun	AS
8	H, 50ans	62	78	Pancréas	aucun	aucune	GG, H, os	2	4 : AS, thérapie ciblée (Everolimus), thérapie ciblée (sunitinib), chimiothérapie (TEM-CAP))	AS

Tableau 43 : Caractéristiques générales de la cohorte

IC : iléocoliectomie ; GG : ganglionnaire ; H : hépatique ; SPG : splénopancréatectomie gauche

b. Comparaison des valeurs de SUV max et SUVmean physiologiques, lésionnels et des TSR entre TEP et TEMP

Seul 3 des 8 patients présentaient un parenchyme hépatique sain permettant une analyse de la fixation physiologique hépatique. Dans ces conditions, les comparaisons des rapports TLR et l'analyse de corrélation des SUVmaxLUTA et SUVmeanLUTA avec les TLR n'ont pas été effectuées. Deux patients avaient eu une splénectomie ne permettant pas l'analyse de la fixation splénique.

Les paramètres TEMP et TEP sont comparés dans le tableau 44. Les valeurs de SUVmax et SUVmean physiologiques et lésionnels étaient supérieures aux SUVmaxLUTA et SUVmeanLUTA correspondant. Les rapports TM/SM et TM/Sm étaient cependant supérieurs en TEMP versus TEP.

Paramètre	Paramètre TEMP	Paramètre TEP	p value
Physiologiques			
SUVmax splénique (n=5 ; mediane [min;max])	6.93 [5.95; 9.28]	15.11 [10.89;24.86]	NA
SUVmean splénique (n=5 ; mediane [min;max])	5.41 [4.46;8.11]	12.04 [9.49;21.25]	NA
Lésionnels			
SUVmax (n=66; mediane [IQ])	22,16 [10,6 ; 38,76]	27,51 [18,35 ; 46,06]	p<0,001
SUVmean (n=66; mediane [IQ])	13,57 [6,36 ; 24,04]	16,46 [10,25 ; 26,95]	p<0,001
SUVpeak (n=66; mediane [IQ])	ND	19,63 [10,81 ; 33,91]	NA
Rapports TSR			
TM/SM (n=46; mediane [IQ])	2,18 [1,17 ; 4,63]	1,49 [1 ; 2,85]	p<0,001
TM/Sm (n=46; mediane [IQ])	2,66 [1,44 ; 6,17]	1,89 [1,21 ; 3,45]	p<0,001

Tableau 44 : Comparaison des paramètres TEMP et TEP des SUVmax et SUVmean physiologiques, lésionnels et des rapports TSR.

c. Corrélation des valeurs de SUV max et SUVmean lésionnels entre TEP et TEMP

Les corrélations en Pearson entre les valeurs des paramètres statiques seuls et des SUVmaxLUTA et SUVmeanLUTA sont représentées dans le tableau 45 et dans la figure 33. Les corrélations étaient globalement bonnes avec les meilleures performances pour le SUV peak (R=0.826 et R=0.822 avec le SUVmaxLUTA et le SUVmeanLUTA respectivement).

Paramètre (n=nombre de lésions)	SUVmaxLUTA	SUVmeanLUTA
SUVmax (n=66)	0,762	0,761
SUVpeak (n=66)	0,826	0,822
SUVmean (n=66)	0,751	0,753
TM/SM (n=46)	0,840	0,836
TM/Sm (n=46)	0,843	0,840

Tableau 45 : Corrélation de Pearson entre les SUVmaxLUTA et SUVmeanLUTA et les paramètres TEP (SUV et rapports TSR)

Les corrélations en Pearson entre les valeurs des rapports TSR et des SUVmaxLUTA et SUVmeanLUTA sont représentées dans le tableau 45 et dans la figure 34. Les corrélations étaient légèrement supérieure par rapport au SUVmax et SUVmean mais globalement comparables par rapport au SUVpeak. Les meilleures performances étaient obtenues avec le TM/Sm ($R=0.843$ et $R=0.840$ avec le SUVmaxLUTA et le SUVmeanLUTA respectivement).

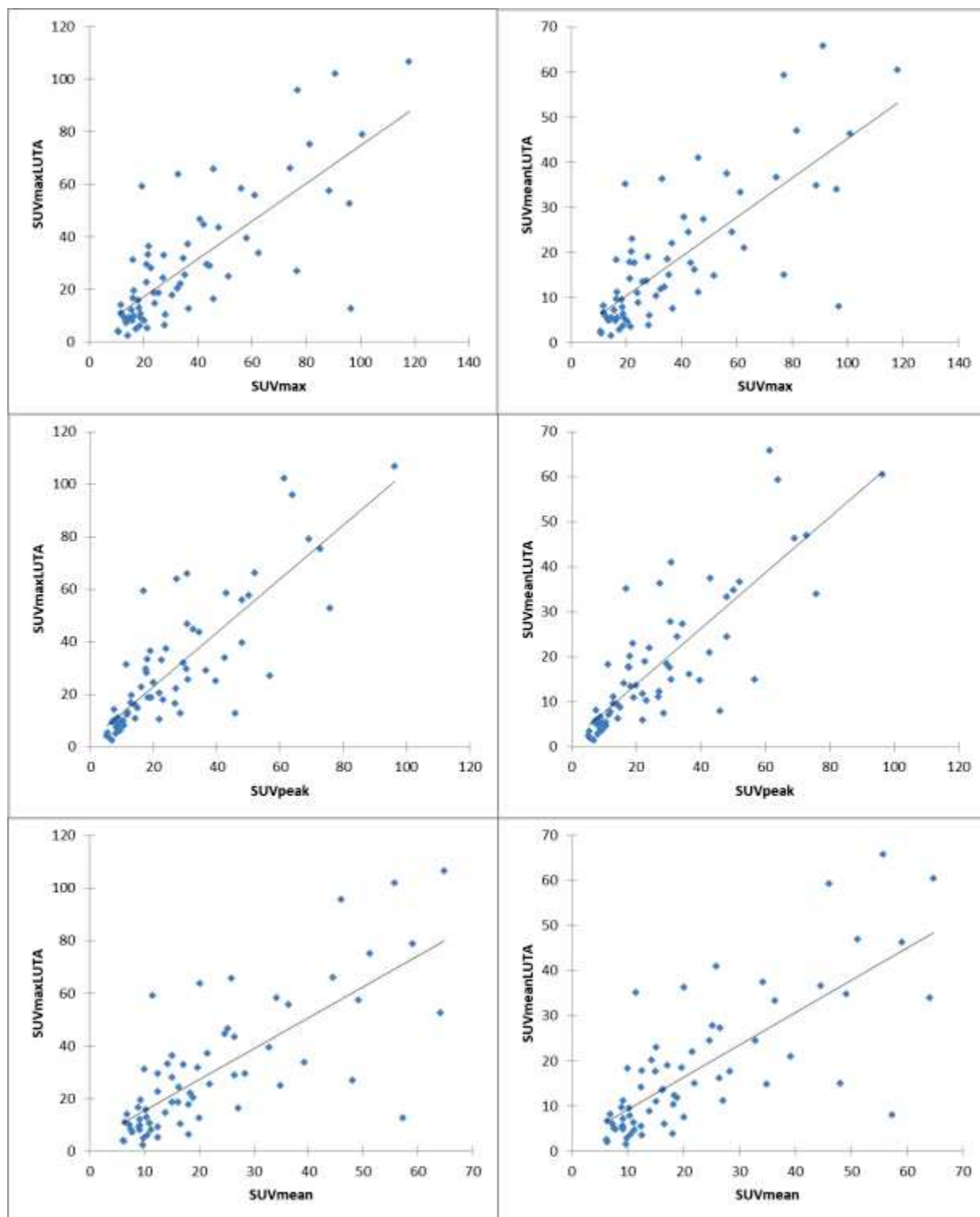


Figure 33 : Corrélation entre les SUVmaxLUTA (à gauche) / SUVmeanLUTA (à droite) et les paramètres TEP statique (SUVmax, SUVmean et SUVpeak)

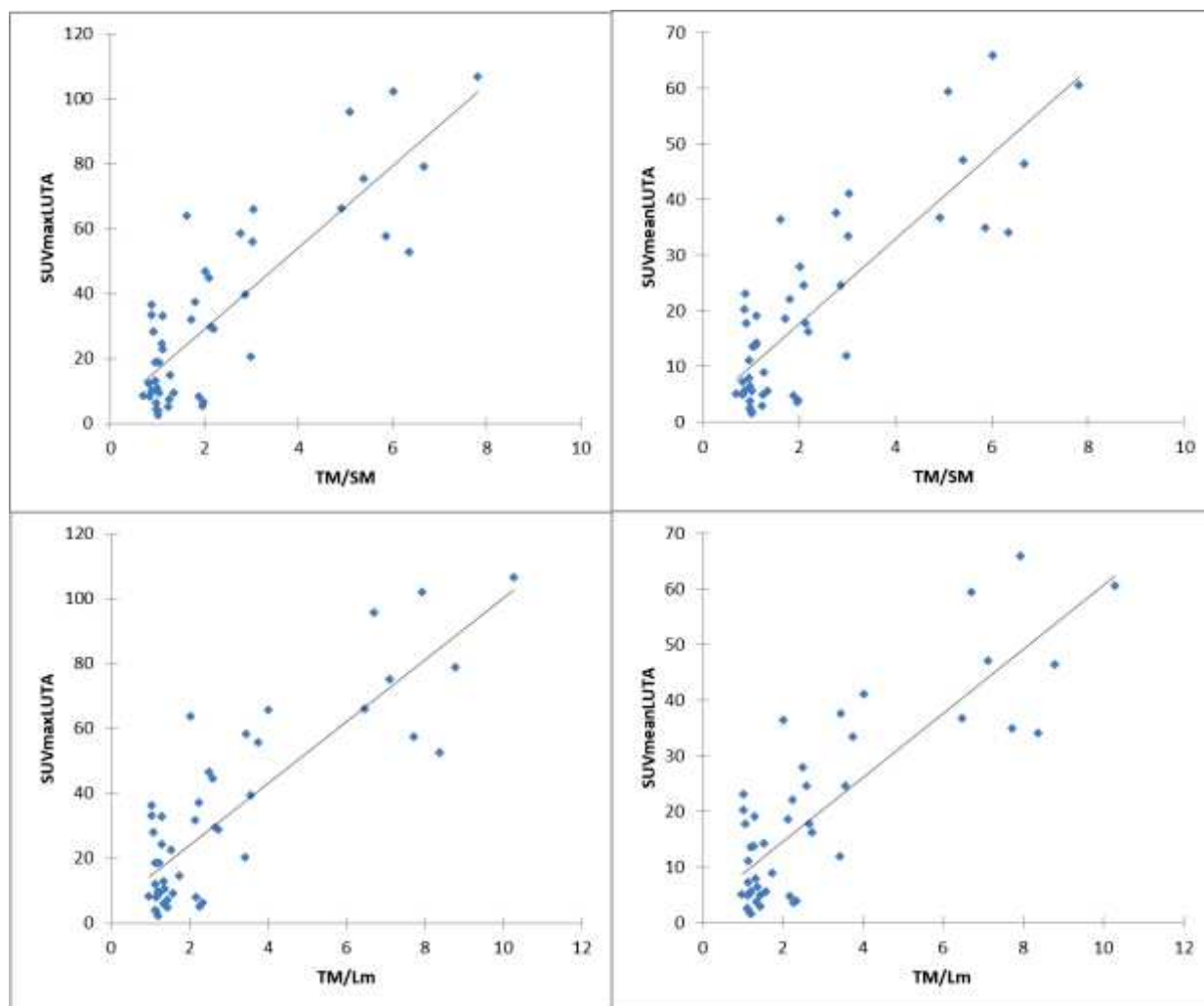


Figure 34 : Corrélation entre le SUVmaxLUTA (à gauche) / SUVmeanLUTA (à droite) et les paramètres TEP statique (TSR)

4. Discussion

Notre étude est à notre connaissance la première à évaluer la corrélation entre les valeurs des paramètres de quantification statiques SUV obtenus en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM avec celles obtenue grâce à un logiciel de quantification à partir d'acquisitions TEMP effectuées après RIV au ^{177}Lu -DOTATATE.

Nos résultats montrent donc une bonne corrélation entre la fixation TEP appréciée grâce aux paramètres SUV utilisés en routine clinique avec les meilleurs résultats obtenus par le SUV peak ($R=0.826$ et $R=0.822$ avec le SUVmaxLUTA et le SUVmeanLUTA respectivement) et le rapport TM/Sm ($R=0.843$ et $R=0.840$ avec le SUVmaxLUTA et le SUVmeanLUTA respectivement). La corrélation n'est cependant pas parfaite et pourrait

s'expliquer par la différence entre les vecteurs utilisés en acquisition TEP (DOTATOC) et TEMP (DOTATATE) mais aussi par les performances intrinsèques des deux systèmes de détection (sensibilité, résolution spatiale).

A ce jour, il n'existe pas de méthode de quantification de la fixation lésionnelle en TEMP/TDM validée en routine clinique. L'appréciation de la fixation se fait selon l'échelle semi quantitative de Krenning et est basée sur le degré de fixation relative des lésions par rapport aux fixations physiologiques hépatique et splénique [Krenning et al. 1993]. Les résultats de cette étude de faisabilité sont donc importants en pratique car la quantification de la fixation du ^{177}Lu -DOTATATE sur ces lésions cibles apparaît comme une piste intéressante pour mieux appréhender le degré de fixation des lésions après la réalisation d'une RIV et pourrait être un outil dans l'avenir pour prédire précocement la réponse en RIV au ^{177}Lu -DOTATATE après un premier cycle de traitement. De façon analogue à l'imagerie TEP des critères d'évaluations thérapeutiques type PERCIST 1.0 [Wahl et al. 2009] pourraient être testés pour étudier l'approche SUV en TEMP et des surrogate marqueur à la réponse au traitement. Valider cette approche en TEMP post-thérapeutique éviterait ainsi la réalisation d'exams d'évaluation intermédiaires par TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTApeptides par exemple et limiterait le cumul dosimétrique pour le patient.

Plusieurs études se sont en effet intéressées aux valeurs prédictives de réponse thérapeutique des paramètres SUV (dans le cadre d'une acquisition TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTApeptides préthérapeutique ou durant le suivi) et ont retrouvés des résultats variables quant au paramètre le plus performant pour prédire la réponse thérapeutique. Dans une autre étude, l'évolution du TSR préthérapeutique et celui 3 mois après l'initiation du premier cycle de RIV était discriminante : les 23/31 présentant une diminution du TSR avaient une SSP plus longue que les 8/31 présentant un TSR stable ou augmenté (SSP médiane non atteinte versus 6 mois, $p = 0.002$). L'évolution du SUVmax n'était pas discriminante ($p = 0.22$) [Haug et al. 2010]. Dans la cohorte de Kratochwil et al., le SUVmax était retrouvé comme un meilleur paramètre par rapport aux TLR et TSR avec des AUC de 0.87, 0.78 et 0.73 respectivement pour prédire une réponse thérapeutique en PERCIST. Un SUVmax supérieur à 16.4 était prédictif d'une réponse thérapeutique avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 60 %. Un TLR > 2.2 était également proposé comme cut-off pour l'hypothèse de l'utilisation d'un paramètre applicable dans d'autres centres [Kratochwil et al. 2014]. Dans autre étude rétrospective, les valeurs initiales de SUVmax et de SUVmean montraient une corrélation médiocre ($p = 0.614$ et $p = 0.082$, respectivement) et les TLR une meilleure

corrélation ($p = 0.002$ chacun) avec la réponse tumorale [Sabet et al. 2014]. Enfin, dans une autre étude récente rétrospective, le SUVmax initial était prédictif d'une réponse thérapeutique et l'évolution du SUVmax moyen prédisait de façon significative la SSP. Les rapports TLR et TSR n'étaient en revanche pas prédictifs d'une réponse thérapeutique [Sharma et al. 2019].

Ces études montrent donc qu'il existe une certaine discordance quant à la valeur prédictive de réponse thérapeutique en RIV des paramètres TEP statiques initiaux et/ou durant le suivi. L'utilisation de la quantification en TEMP/TDM post thérapeutique pourrait donc permettre de mieux comprendre la valeur de chacun de ces paramètres en réponse thérapeutique.

L'utilisation de la quantification pourrait également se combiner à des scores prédictifs de réponse thérapeutique récemment développés pour prédire la réponse à la RIV. L'étude de Bodei et al. s'était en effet intéressée à la valeur prédictive d'un score (PQQ score) alliant l'expression des transcripts spécifiques des TNE au niveau sanguin (NETtest), intégrée au grade tumoral (Ki-67), le score permettant de prédire une réponse thérapeutique avec une précision de 95% [Bodei et al. 2018].

L'intérêt de la quantification réside également dans l'optimisation future des schémas thérapeutiques proposés en RIV. En effet, le schéma actuellement validé est celui de l'étude NETTER, comportant 4 cycles de traitement à 7.4 GBq. La quantification au niveau des lésions cibles et au niveau des organes (foie, rate mais surtout rein et médullaire) a déjà fait l'objet d'études antérieures [Sundlov et al. 2017 ; Hagmarker et al. 2019], basées le plus souvent sur l'analyse des acquisitions scintigraphiques planaires, et est donc particulièrement intéressante pour évaluer le risque de toxicité notamment hématologique. Pour exemple, l'étude de Goncalves et al. fait état d'un risque de 4,8% (25/521) de développer une hémopathie maligne dans une population ayant bénéficié d'une RIV au ^{177}Lu -DOTATATE ou au ^{90}Y -DOTATOC (activité cumulée cependant supérieure que dans le schéma de l'étude NETTER chez les patients traités par ^{177}Lu -DOTATATE (39.1 GBq versus 29.6 dans l'étude NETTER)) [Goncalves et al. 2019]. L'utilisation d'outils de quantification pourrait prédire le risque de développer une hémopathie maligne et d'optimiser le nombre de cycle maximal de RIV chez un patient donné.

Par ailleurs, il est important de noter que nos valeurs de SUVmax et SUVmean physiologiques et lésionnels étaient systématiquement supérieures en comparaison des

SUVmaxLUTA et SUVmeanLUTA correspondants. Ces résultats suggèrent probablement un plus grand impact de l'effet de volume partiel en acquisition TEMP versus acquisition TEP du fait de la résolution spatiale inférieure [Buvat et al. 2007 ; Arvola et al. 2019]. Les rapports TM/SM et TM/Sm étaient cependant supérieurs en TEMP versus TEP.

Les limites de notre étude sont le très faible effectif de patients disponible et le fait que 2 patients aient bénéficié de la ^{68}Ga -DOTATOC TEP/TDM après la réalisation de la RIV ce qui a pu influencer sur les valeurs des paramètres SUV. Ces premiers résultats méritent donc des études futures avec un effectif plus conséquent et surtout un suivi à long terme qui nous permettra d'évaluer l'intérêt en réponse thérapeutique et en dosimétrie de la quantification en TEMP/TDM.

En conclusion, nos résultats montrent donc la faisabilité de la quantification en acquisition TEMP et montre une forte corrélation entre les paramètres de quantification en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM et les valeurs de SUV obtenues sur les acquisitions post RIV.

5. Articles

Ces données vont être soumises sous la forme d'un abstract pour communication orale au congrès de la « Société Francophone de Médecine Nucléaire 2020 » à Paris. Un article sera prochainement soumis dans une revue internationale indexée.

CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Notre travail s'est donc intéressé aux méthodes de quantification en TEP/TDM dans selon 3 thématiques d'actualités : ITf, tumeurs surrenaliennes fixantes au ^{18}F FDG-TEP/TDM et enfin acquisition dynamique corps entier en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM dans la prise en charge des TNE.

I. Incidentalomes thyroïdiens focaux en ^{18}F FDG-TEP/TDM

Notre étude prospective sur les ITf fixant en ^{18}F FDG-TEP/TDM s'est intéressée à rechercher des paramètres additionnels pour prédire la malignité des ITf (échelle semi-quantitative, rapport TLR et TBR et paramètres volumétriques). A notre sens, nos résultats n'ont pas permis d'obtenir des pistes suffisamment prometteuses pour justifier la poursuite de nos investigations. L'analyse de texture paraissait être une piste intéressante, mais son utilisation ne paraît pas possible actuellement, du fait que les ITf sont assez souvent de petite taille rendant son domaine d'application clinique potentiellement restreint.

Les perspectives dans le domaine des ITf, paraissent plus s'orienter vers l'intérêt du couple US/CPAF. L'étude de Chung et al., est à ce jour l'une des études les plus complètes quant au rôle de l'US dans le bilan des ITf. Une des conclusions majeures de cette étude est que le risque de malignité n'est pas augmenté, par rapport à une population de nodule thyroïdien tout venant, pour les ITf ayant une suspicion faible ou très faible selon les classifications US utilisées dans ces études (KIRADS pour « Korean Thyroid Image Reporting » et classification de l'ATA). En revanche, en cas de nodule ayant des caractéristiques échographiques suspectes (risque intermédiaire et haut risque), le risque était supérieur à celui prédit par la classification ATA : 45.2% versus 20% et 93.2% versus 80% pour les nodules classés en risque intermédiaire et haut risque respectivement ($p < 0,0001$). Ces résultats suggèrent qu'il pourrait ne pas être nécessaire en cas d'échographie rassurante d'effectuer une CPAF de manière systématique (notamment en cas de nodule $< 2\text{cm}$?) [Chung et al. 2018].

Néanmoins, une acquisition dynamique corps entier en ^{18}F FDG-TEP/TDM pourrait être intéressante dans le cadre des ITf. La mesure du Ki pourrait en effet être plus discriminante différencier les lésions bénignes et malignes comme suggéré dans d'autres organes que la thyroïde [Hubner et al. 1996 ; Karakatsanis et al. 2015].

II. Tumeurs surrénaliennes fixante en ^{18}F FDG-TEP/TDM

Notre étude a mis en évidence d'excellentes performances de plusieurs indices de texture en TEP pour le diagnostic de malignité des lésions surrénaliennes fixantes en ^{18}F FDG-TEP/TDM mais ne semblant pas fournir de valeur diagnostique surajoutée par rapport aux paramètres TEP semi-quantitatifs conventionnels et sur les approches TLR. Il s'agissait d'une étude rétrospective exploratoire prenant en compte une population de lésions surrénaliennes tout venantes. Sur le versant diagnostique, l'analyse des performances de l'analyse de texture portant sur des populations spécifiques avec un effectif plus conséquent apparaît comme une perspective à envisager pour les tumeurs rares de la surrenales (phéochromocytome inclus). L'intérêt pronostique de l'analyse de texture apparaît alors comme une piste d'avenir par exemple pour la caractérisation de l'aggressivité des corticosurrénalomes et du potentiel de malignité des phéochromocytomes non métastatiques au moment du diagnostic. La création de cohorte multicentrique avec une base de données des images TEP des patients présentant des tumeurs rares de la surrenale (réseau COMETE) apparaît donc comme une perspective d'avenir.

Le domaine de la radiomique étant également en plein essor, il paraîtrait également intéressant d'évaluer de nouveaux indices de textures qui seront développés dans l'avenir.

Enfin, de la même manière qu'aborder dans la partie III., nos machines TEP de dernière génération permettent la réalisation d'acquisition dynamique corps entier de manière automatisée. Cette approche pourrait donc également être évaluée dans cette indication pour savoir si le Ki lésionnel pourrait être plus discriminatif pour différencier les lésions bénignes et malignes.

III. ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines.

A. Poursuite du protocole GAPET-NET

Les premiers résultats de nos études démontrent donc la faisabilité d'une acquisition dynamique corps entier en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM. La suite de ce travail s'inscrit dans la poursuite des inclusions dans le cadre de l'étude GAPET-NET qui nous permettra d'évaluer

l'intérêt pronostique du Ki en comparaison du SUVmax dans les TNE en termes de SSP et de SSR. D'autres axes de recherche sont prévus dans le cadre du protocole GAPET-NET :

- Comparaison de la valeur pronostique sur la survie sans événement à 2 ans du Ki et des paramètres pronostiques connus
- Evaluation de la corrélation statistique entre le Ki versus SUVmax et l'expression de marqueurs tumoraux en immunohistochimie des TNE (parmi lesquels SSTR2, SSTR3 et SSTR5).
- Evaluer la valeur prédictive de la survie sans événement à 2 ans d'une approche basée sur le Δ Ki lésionnel chez les patients bénéficiant d'un examen d'évaluation thérapeutique intermédiaire (aux AS froids ou à la PRRT au ^{177}Lu -DOTATATE) et la comparer à celle du Δ SUVmax.

Les données concernant le critère principal de jugement seront donc matures en 2023 (fin du suivi après la fin de la période d'inclusion).

B. Analyse de texture dans les TNE

Comme nous avons pu le voir, les TNE se caractérisent par une grande hétérogénéité à différents niveaux avec notamment une hétérogénéité qualifiée d'inter-métastatique. En effet, avec un retard dans le diagnostic de 5 à 7 ans, la TNE est généralement diagnostiquée à un stade avancé avec de multiples localisations métastatiques. Dans ce contexte de maladie métastatique, les options thérapeutiques sont nombreuses et incluent chimiothérapie cytotoxique, AS, thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de tyrosine kinase et les inhibiteurs de mTOR et enfin la RIV. En routine clinique, les médecins doivent souvent s'appuyer sur des biopsies tumorales uniques pour prendre leur décision de traitement et peuvent donc être sujets à des biais d'échantillonnage conduisant à un diagnostic erroné ou à une mésestimation de la réponse thérapeutique [Gerlinger et al. 2012, Rinke et al. 2009].

Le consensus Delphic pour la prise en charge des TNE-GEP fait état des limites des marqueurs biologiques tel la chromogranine A ou des marqueurs anatomopathologiques (Ki-67) dans l'identification des patients répondeurs aux différents traitements. Une prise de

décision clinique plus précise rend nécessaire l'obtention d'informations en temps réel pour mieux caractériser dans sa globalité la tumeur [Oberg et al. 2016].

Bien que très utile pour apprécier le métabolisme d'une lésion donnée, le SUVmax ainsi que d'autres paramètres quantitatifs utilisés en routine clinique ne rendent pas compte de l'hétérogénéité de fixation tumorale. L'analyse de texture permet comme on l'a vu une évaluation de l'hétérogénéité tumorale. L'intérêt des paramètres de textures a été largement étudié pour ses performances pronostiques [Guezennec et al. 2018] et plus rarement diagnostique comme c'est le cas dans notre travail sur les tumeurs surrenaliennes fixant le ^{18}F FDG. Récemment, une étude rétrospective s'est intéressée à la valeur additionnelle des paramètres de texture pour prédire la réponse thérapeutique à un traitement par RIV chez une population de 31 patients atteints d'une TNE pancréatique métastatique. L'impact des paramètres classiques de la TEP (SUVmean/max), des paramètres de textures et des paramètres cliniques et biologiques (Ki-67, CgA) pour la prédiction de la SSP et de la SG après RIV étaient évalués. Pour chaque patient, des mesures des paramètres TEP conventionnels et des paramètres de texture étaient mesurés sur 5 lésions cibles. Une entropie >6.7 permettait de prédire une survie plus longue (SG = 2.5 ans, 17/31) versus entropie <6.7 (SG = 1.9 ans, 14/31) contrairement aux paramètres conventionnels qui n'étaient pas prédictifs. Les paramètres de textures pourraient donc être utiles pour évaluer le pronostic des patients [Werner et al. 2018]. Une étude de faisabilité récente présentée au congrès de l'ENETS 2019 fait état de la possibilité d'utiliser les paramètres de textures pour évaluer « in vivo » la différenciation et le grade tumoral d'une population de TNE [Liberini et al. 2019].

La détermination non invasive de l'hétérogénéité intratumorale en TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTApeptide et la mise en évidence de paramètres robustes apparaît donc une piste prometteuse dans ce contexte où les paramètres conventionnels sont pris en défaut. L'hétérogénéité inter-métastatique évaluée sur les lésions d'un patient pourrait ainsi permettre de mieux prédire le pronostic et la réponse thérapeutique des patients présentant une TNE métastatique.

Cette perspective sera une des principales thématiques de travail dans le cadre de ma mobilité post-doctorale prévue en 2020 dans le laboratoire de médecine nucléaire du Pr Deandreis à Turin.

CONCLUSION

L'objectif de ce travail de thèse était de proposer une approche systématique et raisonnée des outils de quantification disponibles en routine clinique et du domaine de la recherche dans la prise en charge des patients atteints d'une tumeur endocrine. Nos résultats font état des limites des paramètres semi-quantitatifs pour faire le diagnostic de malignité d'un ITf. Nos données sur l'intérêt des paramètres de texture dans le diagnostic de malignité des tumeurs surrenaliennes nous montrent des performances excellentes de ces indices mais qui n'apparaissent cependant pas supérieures en comparaison des paramètres semi-quantitatifs conventionnels. Cependant, notre approche soulève de nouvelles hypothèses quant à l'intérêt de l'analyse de texture dans la caractérisation de certaines tumeurs surrenaliennes rares (phéochromocytomes et corticosurrenalomes) qui devront faire l'objet de futurs travaux. Enfin, notre travail sur l'approche multi-paramétrique en imagerie ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM est inédit. Il s'agit en effet de la première étude prospective portant sur une acquisition dynamique corps entier dans la prise en charge des TNE. Elle ouvre des perspectives multiples quant à la prise en charge des TNE à différentes étapes de la maladie (diagnostique, pronostique et évaluation thérapeutique). L'utilisation de protocole d'acquisition dynamique corps entier pourrait aussi s'appliquer dans la prise en charge d'autres tumeurs endocrines. Notre étude princeps portant sur la corrélation des paramètres quantitatifs issus des acquisitions ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM et ^{177}Lu -DOTATATE-TEMP/TDM s'inscrit dans une volonté d'optimiser la RIV chez les patients candidats à cette thérapeutique en plein essor dans l'arsenal thérapeutique des TNE. La prise en charge des TNE est actuellement difficile de part la rareté de la pathologie et de l'hétérogénéité de ces tumeurs à plusieurs niveaux. L'utilisation future des paramètres développés dans ce travail, en combinaison avec d'autres approches notamment radiomique, génomique pourraient permettre d'améliorer la prise en charge de nos patients.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Indices de textures extraits des différentes matrices

Nom complet	Définition
Homogeneity_{GLCM} $\sum_{i=1} \sum_{j=1} \frac{C(i,j)}{1 + i - j }$	Mesure l'homogénéité des intensités des voxels dans une lésion. Si Homogeneity _{GLCM} = 1 alors la lésion est parfaitement homogène
Entropy_{GLCM} $-\sum_{i=1} \sum_{j=1} C(i,j) \cdot (\log(C(i,j)))$	Mesure du désordre dans l'image. L'entropie est d'autant plus élevé que la texture de la lésion est aléatoire
Energy_{GLCM} ou Uniformity $\sum_{i=1} \sum_{j=1} C(i,j)^2$	Mesure l'uniformité (le caractère régulier) de la texture
Contrast_{GLCM} $\sum_{i=1} \sum_{j=1} C(i,j) \cdot (i - j)^2$	Mesure de la différence d'intensité entre un pixel et ses voisins dans toute la VOI.
Dissimilarity_{GLCM} $\sum_{i=1} \sum_{j=1} C(i,j) i - j $	Exprime les mêmes caractéristiques de l'image que le contraste à la différence que le poids des entrées augmente linéairement en s'éloignant de la diagonale plutôt que quadratiquement dans le cas du contraste. Ces deux descripteurs sont dès lors souvent corrélés
Correlation_{GLCM} $\sum_{i=1} \sum_{j=1} C(i,j) \cdot \frac{(i - \mu_i) \cdot (j - \mu_j)}{\sigma_i \sigma_j}$	Mesure la dépendance linéaire des niveaux de gris par rapport au pixel voisin dans la VOI (c'est une moyenne des coefficients de corrélation d'un pixel par rapport à ces voisins pour tous les pixels de l'image)

Tableau 46 : Paramètres de textures calculées à partir de la matrice de co-occurrence (Gray - Level Co-ccurrence Matrix (GLCM))
 (μ_i, σ_i) et (μ_j, σ_j) : correspondent à la moyenne et la variance de la ligne i et de la colonne j de la matrice de co-occurrence

Abréviation et nom complet	Définition et interprétation
SRE (Short Run emphasis) $\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} \frac{R(i,j)}{j^2}$	Mesure la distribution des séries courtes. Cette métrique augmente lorsque les séquences courtes dominant, par exemple, dans les textures à grain fin.
LRE (Long Run Emphasis) $\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} R(i,j) \cdot j^2$	Mesure la distribution des séries longues. Cette métrique augmente lorsque les grandes longueurs dominant, par exemple, dans les textures avec de grandes zones homogènes ou des textures grossières.
LGRE (Low Gray Level Run Emphasis) $\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} \frac{R(i,j)}{i^2}$	Mesure la distribution des séries de niveaux de gris faibles. Cette métrique augmente lorsque la texture est dominée par de nombreux passages de faible valeur de gris.
HGRE (High Gray Level Run Emphasis) $\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} R(i,j) \cdot i^2$	Mesure la distribution des séries de niveaux de gris élevés. Cette métrique augmente lorsque la texture est dominée par de nombreux passages de haute valeur de gris.
SRLGE (Short Run Low Gray Level Emphasis) $\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} \frac{R(i,j)}{i^2 \cdot j^2}$	Mesure la distribution des séries courtes de niveaux de gris faible. C'est une métrique diagonale qui combine SRE et LGRE. Cette métrique augmente lorsque les séquences courtes et de faibles niveaux de gris dominant
SRHGE (Short Run High Gray Level Emphasis) $\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} \frac{R(i,j) \cdot i^2}{j^2}$	Mesure la distribution des séries courtes de niveaux de gris élevé. Cette métrique augmente lorsque les séquences courtes et de forts niveaux de gris dominant. Cette métrique est orthogonale à SRLGE et LRGHE
LRLGE (Long run low gray level emphasis)	Mesure la distribution des séries longues de niveaux de gris faible. Cette métrique augmente lorsque les séquences longues et

	$\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} \frac{r(i,j).j^2}{i^2}$	de faibles niveaux de gris dominant
LRHGE (Long Run Low Gray Level Emphasis)	$\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} R(i,j).i^2.j^2$	Mesure la distribution des séries longues de niveaux de gris élevé. Cette métrique augmente lorsque les séquences longues et de forts niveaux de gris dominant
GLNUr (Gray Level Non Uniformity for run)	$\frac{1}{N} \sum_{i=1} \left[\sum_{j=1} R(i,j) \right]^2$	Mesure la non uniformité des niveaux de gris Cette métrique augmente lorsque les valeurs aberrantes de niveau gris dominant l'histogramme
RLNU (Run-Length Non Uniformity)	$\frac{1}{N} \sum_{j=1} \left[\sum_{i=1} R(i,j) \right]^2$	Mesure la non uniformité des longueurs de série homogènes. Cette métrique augmente lorsque peu de valeurs aberrantes dominant l'histogramme.
RP (Run Percentage)	$N / \sum_{i=1} \sum_{j=1} (R(i,j).j)$	Donne une information sur l'homogénéité globale (répartition en histogramme des longueurs de séries quel que soit le niveau de gris) Cette métrique fournit des informations sur l'homogénéité globale de l'histogramme et est maximale lorsque toutes les séquences ont une longueur unitaire quel que soit le niveau de gris

Tableau 47 : Paramètres de textures extraits de la matrice de longueurs de séries homogènes (« Gray-Level Run Length Matrix » (GLRLM)) [Orlhac et al. 2014]

N est le nombre total de séries homogènes et R (i, j) un élément de la matrice ayant pour intensité i et pour taille j. D'après [Orlhac et al. 2014]

Abréviation et nom complet	Définition et interprétation
SZE (Short Zone Emphasis) $\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} \frac{Z(i,j)}{j^2}$	Mesure la distribution des zones courtes. Cette métrique augmente lorsque les petites zones dominant, par exemple, dans les textures à grain fin.
LZE (Long Zone Emphasis) $\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} Z(i,j).j^2$	Mesure la distribution des longues zones. Cette métrique augmente lorsque les grandes zones dominant, par exemple, dans les textures avec de grandes zones homogènes ou des textures grossières.
LGZE (Low Gray Level Zone Emphasis) $\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} \frac{Z(i,j)}{i^2}$	Mesure la distribution des zones de niveaux de gris faibles. Cette métrique augmente lorsque la texture est dominée par de nombreuses zones de faible valeur de gris
HGZE (High Gray Level Zone Emphasis) $\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} Z(i,j).i^2$	Mesure la distribution des zones de niveaux de gris élevés. Cette métrique augmente lorsque la texture est dominée par de nombreuses zones de haute valeur de gris
SZLGE (Short Zone Low Gray Level Emphasis) $\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} \frac{Z(i,j)}{i^2.j^2}$	Mesure la distribution des zones courtes de niveaux de gris faible. C'est une métrique diagonale qui combine SZE et LGZE. Cette métrique augmente lorsque les zones courtes et de faibles niveaux de gris dominant
SZHGE (Short Zone High Gray Level Emphasis) $\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} \frac{Z(i,j).i^2}{j^2}$	Mesure la distribution des zones courtes de niveaux de gris élevé. Cette métrique augmente lorsque les zones courtes et de forts niveaux de gris dominant. Cette métrique est orthogonale à SZLGE et LZHGE
LZLGE (Long Zone Low Gray Level Emphasis)	Mesure la distribution des zones longues de niveaux de gris faible. Cette métrique augmente lorsque les zones longues et de faibles niveaux de gris dominant

$\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} \frac{Z(i,j) \cdot j^2}{i^2}$	
LZHGE (Long Zone Low Gray Level Emphasis) $\frac{1}{N} \sum_{i=1} \sum_{j=1} Z(i,j) \cdot i^2 \cdot j^2$	Mesure la distribution des zones longues de niveaux de gris élevé. Cette métrique augmente lorsque les zones longues et de forts niveaux de gris dominant
GLNUz (Gray Level Non Uniformity for zone) = Intensity Variability (IV) $\frac{1}{N} \sum_{i=1} \left[\sum_{j=1} Z(i,j) \right]^2$	Mesure la non-uniformité des niveaux de gris. Cette métrique augmente lorsque les valeurs aberrantes de niveau gris dominant l'histogramme
ZLNUz (Zone Length Non Uniformity) = (SZV : Size Zone Variability) $\frac{1}{N} \sum_{j=1} \left[\sum_{i=1} Z(i,j) \right]^2$	Mesure la non-uniformité des longueurs de zones homogènes. Une valeur élevée de ZLNU signifie que les zones ont des tailles différentes.
ZP (Zone Percentage) $N / \sum_{i=1} \sum_{j=1} (Z(i,j) \cdot j)$	Donne une information sur l'homogénéité globale (répartition en histogramme des longueurs zones quel que soit le niveau de gris) Cette métrique est maximale lorsque toutes les zones ont une longueur unitaire quel que soit le niveau de gris

Tableau 48 : Paramètres de textures extraits de la matrice des longueurs des zones homogènes (« Gray-Level Zone Length Matrix » (GLZLM)). [Orlhac et al. 2014]

N est le nombre total de zones homogènes et Z(i, j) un élément de la matrice ayant pour intensité i et pour taille j.

Abréviation et nom complet	Définition et interprétation
Coarseness_{NGLDM} ou « rugosité » $1 / \sum_{i=1} (N(i, 1) \cdot N(i, 2))$	Mesure le niveau de taux de changement spatial en intensité. Plus sa valeur est grande, plus la texture est constituée de gros motifs tels que de grandes surfaces avec une répartition uniforme de l'intensité
Contrast_{NGLDM} $\frac{1}{E \cdot G(G-1)} \left[\sum_{i=1} \sum_{j=1} (i \cdot N(i, 1) - j \cdot N(j, 1)) \cdot (i - j)^2 \right] \cdot \left[\sum_{i=1} N(i, 2) \right]$	Mesure la différence d'intensité entre les régions voisines. Plus sa valeur est grande et plus la différence d'intensité entre des régions voisines est large
Busyness_{NGLDM} $\sum_{i=1} N(i, 1) \cdot N(i, 2) / \sum_{j=1} \sum_{j=1} (i \cdot N(i, 1) - j \cdot N(j, 1))$	Mesure la fréquence spatiale des changements d'intensité. Plus sa valeur est grande et plus la variation d'intensité entre un voxel et son voisinage est rapide

Tableau 49 : Paramètres de textures extraits de la matrice des longueurs des zones homogènes («Neighborhood Grey-Level Different Matrix»)(NGLDM). D'après [Orlhac et al. 2014]

E est le nombre de voxels dans le VOI ; G est le nombre de niveaux de gris

ANNEXE 2 : Articles

- 1. ETUDE PRELIMINAIRE : Prévalence et taux de malignité des ITf fixant au ^{18}F FDG-TEP/TDM : résultats d'une étude prospective**
- 2. ETUDE 1 : Valeur diagnostique des paramètres semi-quantitatifs et d'une échelle à 5 points dans le diagnostic de malignité des ITf fixant au ^{18}F FDG-TEP/TDM**
- 3. CASE REPORT 1 : piège diagnostique = Evolution trompeuse d'un ITf vers un ITd mimant une thyroïdite bénigne**
- 4. ETUDE 2 : Valeur diagnostique des indices de texture dans le diagnostic de malignité des tumeurs surrénaliennes fixant en ^{18}F FDG-TEP/TDM**

BIBLIOGRAPHIE

1. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. *Am J Surg* 1985; 149: 783–8.
2. Abgral R, Leboulleux S, Deandreis D, et al. Performance of 18Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography and Somatostatin Receptor Scintigraphy for High Ki67 ($\geq 10\%$) Well-Differentiated Endocrine Carcinoma Staging. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 96: 665–71.
3. Abgral R, Keromnes N, Robin P, et al. Prognostic value of volumetric parameters measured by 18F-FDG PET/CT in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 659–67
4. Abgral R, Valette G, Robin P, et al. Prognostic evaluation of percentage variation of metabolic tumor burden calculated by dual-phase (18) FDG PET-CT imaging in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2016; 38 Suppl 1: E600-606.
5. Allison KH, Sledge GW. Heterogeneity and cancer. *Oncology (Williston Park, NY)* 2014; 28: 772–8.
6. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT Clinical Impact in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 2010; 51: 669–73.
7. Akamatsu G, Mitsumoto K, Taniguchi T, Tsutsui Y, Baba S, Sasaki M. Influences of point-spread function and time-of-flight reconstructions on standardized uptake value of lymph node metastases in FDG-PET. *Eur J Radiol* 2014; 83: 226–30.
8. Amadasun M, King R. Textural features corresponding to textural properties. *IEEE Trans Systems, Man, and Cybernetics* 1989; 19: 1264–74.
9. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, et al. 68Ga-DOTANOC PET/CT Clinical Impact in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 2010; 51: 669–73.
10. Andrew A, Kramer B, Rawdon BB. The origin of gut and pancreatic neuroendocrine (APUD) cells--the last word? *J Pathol* 1998; 186: 117–8.
11. Ansquer C, Scigliano S, Mirallié E, et al. 18F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses: a prospective multicentre evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1669–78.
12. Antunes P, Ginj M, Zhang H, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 982–93.
13. Araz M, Soydal Ç, Özkan E, et al. The efficacy of fluorine-18-choline PET/CT in comparison with 99mTc-MIBI SPECT/CT in the localization of a hyperfunctioning parathyroid gland in primary hyperparathyroidism: *Nuclear Medicine Communications* 2018; 39: 989–94.
14. Are C, Hsu JF, Ghossein RA, Schoder H, Shah JP, Shaha AR. Histological Aggressiveness of Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomogram (FDG-PET)-Detected Incidental Thyroid Carcinomas. *Annals of Surgical Oncology* 2007; 14: 3210–5.
15. Aristophanous M, Penney BC, Martel MK, Pelizzari CA. A Gaussian mixture model for definition of lung tumor volumes in positron emission tomography. *Med Phys* 2007; 34: 4223–35.
16. Arnold R, Wilke A, Rinke A, et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 820–7.

17. Arvola S, Jambor I, Kuisma A, et al. Comparison of standardized uptake values between 99mTc-HDP SPECT/CT and 18F-NaF PET/CT in bone metastases of breast and prostate cancer. *EJNMMI Res* 2019; 9.
18. Bae J, Chae B, Park W, et al. Incidental thyroid lesions detected by FDG-PET/CT: prevalence and risk of thyroid cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 2009; 7: 63.
19. Balogova S, Talbot J-N, Nataf V, 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.
20. Barrio M, Czernin J, Yeh MW, et al. The incidence of thyroid cancer in focal hypermetabolic thyroid lesions: A 18FDG PET/CT study in more than 6,000 patients. *Nucl Med Commun* 2016; 37: 1290–6.
21. Barrio M, Czernin J, Fanti S, et al. The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/CT on the management of patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2017; 58: 756–61.
22. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 273–85.
23. Baudin E, Ducreux M. *Tumeurs endocrines thoraciques et digestives*. Paris: Springer, 2008
24. Belhocine T, Foidart J, Rigo P, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 727–34.
25. Bergeret S, Charbit J, Ansquer C, Bera G, Chanson P, Lussey-Lepoutre C. Novel PET tracers: added value for endocrine disorders. *Endocrine* 2019; published online March 14.
26. Bertagna F, Treglia G, Piccardo A, Giubbini R. Diagnostic and Clinical Significance of F-18-FDG-PET/CT Thyroid Incidentalomas. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97: 3866–75.
27. Bertagna F, Treglia G, Piccardo A, et al. F18-FDG-PET/CT thyroid incidentalomas: a wide retrospective analysis in three Italian centres on the significance of focal uptake and SUV value. *Endocrine* 2013; 43: 678–85.
28. Bertino EM, Confer PD, Colonna JE, Ross P, Otterson GA. Pulmonary neuroendocrine/carcinoid tumors: a review article. *Cancer* 2009; 115: 4434–41.
29. Bezdek JC. *Pattern recognition with fuzzy objective function algorithms*. New-York: Plenum Press; 198
30. Black QC, Grills IS, Kestin LL, et al. Defining a radiotherapy target with positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1272–82.
31. Blake MA, Slattery JMA, Kalra MK, et al. Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy--initial experience. *Radiology* 2006; 238: 970–7.
32. Boccalatte LA, Higuera F, Gómez NL, et al. Usefulness of 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Locating Lesions in Hyperparathyroidism: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; published online May 30.

33. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, 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.
34. Bodei L, Kidd MS, Singh A, et al. PRRT genomic signature in blood for prediction of ¹⁷⁷Lu-octreotate efficacy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 1155–69.
35. Boeckmann J, Bartel T, Siegel E, Bodenner D, Stack BC. Can the pathology of a thyroid nodule be determined by positron emission tomography uptake? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146: 906–12.
36. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 328–54.
37. Boerner AR, Voth E, Theissen P, Wienhard K, Wagner R, Schicha H. Glucose metabolism of the thyroid in Graves' disease measured by F-18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography. *Thyroid* 1998; 8: 765–72.
38. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, et al. The value of quantifying ¹⁸F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET/CT: *Nuclear Medicine Communications* 2007; 28: 373–81.
39. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology* 2008; 249: 756–775.
40. Boland GW, Blake MA, Holalkere NS, Hahn PF. PET/CT for the characterization of adrenal masses in patients with cancer: qualitative versus quantitative accuracy in 150 consecutive patients. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 956–62.
41. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, et al. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010; 37: 1441–8.
42. Bonabi S, Schmidt F, Broglie MA, Haile SR, Stoeckli SJ. Thyroid incidentalomas in FDG-PET/CT: prevalence and clinical impact. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 2555–60.
43. Brindle R, Mullan D, Yap BK, Gandhi A. Thyroid incidentalomas discovered on positron emission tomography CT scanning – Malignancy rate and significance of standardised uptake values. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2014; 40: 1528–32.
44. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Meta-Analysis. *Acta Cytologica* 2012; 56: 333–9.
45. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 1588–601.
46. Brendle C, Kupferschläger J, Nikolaou K, la Fougère C, Gatidis S, Pfannenberger C. Is the standard uptake value (SUV) appropriate for quantification in clinical PET imaging? – Variability induced by different SUV measurements and varying reconstruction methods. *European Journal of Radiology* 2015; 84: 158–62.
47. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumors*. 8th ed Hoboken: Wiley-Blackwell; 2016

48. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1617–26.
49. Budiawan H, Cheon GJ, Im H-J, et al. Heterogeneity Analysis of (18)F-FDG Uptake in Differentiating Between Metastatic and Inflammatory Lymph Nodes in Adenocarcinoma of the Lung: Comparison with Other Parameters and its Application in a Clinical Setting. *Nucl Med Mol Imaging* 2013; 47: 232–41.
50. Bushnell DL, Baum RP. Standard imaging techniques for neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 153–62, ix.
51. Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, et al. Standardized Uptake Values of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET: A Promising Prognostic Tool in Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 2010; 51: 353–9.
52. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine* 2014; 371: 224–33.
53. Carideo L, Prosperi D, Panzuto F, et al. Role of Combined [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SST Analogues and [¹⁸F]FDG PET/CT in the Management of GEP-NENs: A Systematic Review. *JCM* 2019; 8: 1032.
54. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Dunnick NR. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol.* nov 2000;175(5):1411-5
55. Cattoni M, Vallières E, Brown LM, et al. Improvement in TNM staging of pulmonary neuroendocrine tumors requires histology and regrouping of tumor size. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2018; 155: 405–13.
56. Chen K, Bandy D, Reiman E, et al. Noninvasive quantification of the cerebral metabolic rate for glucose using positron emission tomography, ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose, the Patlak method, and an image-derived input function. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 716–23.
57. CHEN Y-K, DING H-J, CHEN K-T, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cancer screening in healthy subjects. *Anticancer research* 2005; 25: 1421–1426.
58. Chen W, Parsons M, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging: *Nuclear Medicine Communications* 2009; 30: 240–4.
59. Cherk MH, Kong G, Hicks RJ, Hofman MS. Changes in biodistribution on ⁶⁸Ga-DOTA-Octreotate PET/CT after long acting somatostatin analogue therapy in neuroendocrine tumour patients may result in pseudoprogression. *Cancer Imaging* 2018; 18: 3.
60. Chiti Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours. *Eur. J. Nucl. Med.* 1998; 25:1396–1403.
61. Cho AR, Lim I, Na II, et al. Evaluation of Adrenal Masses in Lung Cancer Patients Using F-18 FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging* 2011; 45: 52–8.
62. Choi N, Moon W-J, Kim HY, Roh HG, Choi JW. Thyroid Incidentaloma Detected by Time-Resolved Magnetic Resonance Angiography at 3T: Prevalence and Clinical Significance. *Korean J Radiol* 2012; 13: 275–82.

63. Choi H, Yoon H, Kim TS, Oh JH, Kim DY, Kim S. Voxel-based dual-time 18F-FDG parametric imaging for rectal cancer: differentiation of residual tumor from postchemoradiotherapy changes. *Nucl Med Commun* 2013; 34: 1166–73.
64. Chong S, Lee KS, Kim HY, et al. Integrated PET-CT for the Characterization of Adrenal Gland Lesions in Cancer Patients: Diagnostic Efficacy and Interpretation Pitfalls. *RadioGraphics* 2006; 26: 1811–24.
65. Chung AY, Tran TB, Brumund KT, et al. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid*. 2012;22:258–268
66. Chung SR, Choi YJ, Suh CH, Kim HJ, Lee JJ, Kim WG, et al. Thyroid Incidentalomas Detected on ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography: Malignant Risk Stratification and Management Plan. *Thyroid* 2018; 28: 762–8.
67. Cistaro A, Niccoli Asabella A, Coppolino P, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT in comparison with morphological imaging in primary adrenal gland malignancies - a multicenter experience. *Hell J Nucl Med* 2015; 18: 97–102.
68. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Surgery* 2001; 130: 941–6.
69. Daisne J-F, Sibomana M, Bol A, Cosnard G, Lonnew M, Grégoire V. Evaluation of a multimodality image (CT, MRI and PET) coregistration procedure on phantom and head and neck cancer patients: accuracy, reproducibility and consistency. *Radiother Oncol* 2003; 69: 237–45.
70. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1335–42.
71. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Auperin A, et al. Is ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT Useful for the Presurgical Characterization of Thyroid Nodules with Indeterminate Fine Needle Aspiration Cytology? *Thyroid* 2012; 22: 165–72.
72. Demir Ö, Köse N, Özkan E, Ünlütürk U, Aras G, Erdoğan MF. Clinical significance of thyroid incidentalomas identified by 18F-FDG PET/CT: correlation of ultrasonography findings with cytology results. *Nuclear Medicine Communications* 2016; 37: 715–20.
73. De Mestier L, Pasmant E, Fleury C, et al. Familial small-intestine carcinoids: Chromosomal alterations and germline inositol polyphosphate multikinase sequencing. *Digestive and Liver Disease* 2017; 49: 98–102.
74. De Mestier L et al. Prognostic Impact of Uptake at 18FluoroDihydroxy-Phenylalanine (FDOPA-PET) in Advanced Small-Intestine Neuroendocrine Tumors (siNET). *ENETS 2019* (Barcelone)
75. Dibble EH, Lara Alvarez AC, Truong M-T, Mercier G, Cook EF, Subramaniam RM. 18F-FDG Metabolic Tumor Volume and Total Glycolytic Activity of Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Cancer: Adding Value to Clinical Staging. *Journal of Nuclear Medicine* 2012; 53: 709–15.
76. Dierick-Gallet A, Borget I, Lepoutre C, Vielh P, Alghuzlan A, Hartl D, Berdelou A, Girard E, Deandreis D, et al. Poster P1-051: Incidentalomes thyroïdiens fixant le FDG: prise en compte des critères échographiques de suspicion de malignité dans les indications de cytoponction. *Annales d'Endocrinologie* 2014 75 319

77. Dishop MK, Kuruvilla S. Primary and metastatic lung tumors in the pediatric population: a review and 25-year experience at a large children's hospital. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1079–103.
78. Drever LA, Roa W, McEwan A, Robinson D. Comparison of three image segmentation techniques for target volume delineation in positron emission tomography. *J Appl Clin Med Phys* 2007; 8: 93–109.
79. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005; 23: 70–8.
80. Duarte PS, Marin JFG, de Carvalho JW de A, Sapienza MT, Buchpiguel CA. Iodine/FDG 'Flip-Flop' Phenomenon Inside a Large Metastatic Thyroid Cancer Lesion Better Characterized on SPECT/CT and PET/CT Studies. *Clin Nucl Med* 2018; 43: 436–8.
81. Dudczak R, Traub-Weidinger T. PET and PET/CT in endocrine tumours. *European Journal of Radiology* 2010; 73: 481–93.
82. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL & Trotti A. In *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York, NY, USA: Springer-Verlag, 2010
83. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung N-KV, Dahia PL, Krijger RR de, et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 423–36
84. Eloy JA, Brett EM, Fatterpekar GM, et al. The Significance and Management of Incidental [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose-Positron-Emission Tomography Uptake in the Thyroid Gland in Patients with Cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1431–4.
85. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer* 1997; 80: 2505–9.
86. Evans PD, Miller CM, Marin D, et al. FDG-PET/CT characterization of adrenal nodules: diagnostic accuracy and interreader agreement using quantitative and qualitative methods. *Acad Radiol* 2013; 20: 923–9.
87. Ezziddin S, Attassi M, Yong-Hing CJ, et al. Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate. *J Nucl Med* 2014; 55: 183–90.
88. Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F, 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; 35: 817–23.
89. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: G1–34.
90. Feuardent J, Soret M, de Dreuille O, Foehrenbach H, Buvat I. Reliability of uptake estimates in FDG PET as a function of acquisition and processing protocols using the CPET. *IEEE Transactions on Nuclear Science* 2005; 52: 1447–52.
91. Frilling A, Akerström G, Falconi M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: R163–185.
92. Froeling V, Röttgen R, Colletini F, et al. Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [⁶⁸Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 58: 310–8.

93. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT. *Journal of Nuclear Medicine* 2007; 48: 508–18.
94. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009; 50: 1427–34.
95. Gaillard S, Meyer P. Incidentalome surrénalien : maladie des temps modernes. *Revue Médicale Suisse* 2009; : 5.
96. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. The predictive role of interim Positron Emission Tomography on Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the 5-point scale interpretation criteria. *Haematologica* 2014; published online March 21.
97. Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Computer Graphics and Image Processing* 1975; 4: 172–9.
98. Gao S-W, Huang C-S, Huang X-T, et al. Ki-67 Index of 5% is Better Than 2% in Stratifying G1 and G2 of the World Health Organization Grading System in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2019; 48: 795–8.
99. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, et al. Predictive Value of ¹⁸F-FDG PET and Somatostatin Receptor Scintigraphy in Patients with Metastatic Endocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 2009; 50: 858–64.
100. Geets X, Lee JA, Bol A, Lonnew M, Grégoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1427–38.
101. 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.
102. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *New England Journal of Medicine* 2012; 366: 883–92.
103. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES – 2016 UPDATE: APPENDIX. *Endocrine Practice* 2016; 22: 1–60.
104. Gillies RJ, Anderson AR, Gatenby RA, Morse DL. The biology underlying molecular imaging in oncology: from genome to anatome and back again. *Clinical Radiology* 2010; 65: 517–21.
105. Goebel SU, Serrano J, Yu F, Gibril F, Venzon DJ, Jensen RT. Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assessment of the presence, extent, or growth of gastrinomas. *Cancer* 1999; 85: 1470–83.
106. Goncalves I, Burbury K, Michael M, et al. Characteristics and outcomes of therapy-related myeloid neoplasms after peptide receptor radionuclide/chemoradionuclide therapy (PRRT/PRCRT) for metastatic neuroendocrine neoplasia: a single-institution series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 1902–10.

107. Gratz S, Kemke B, Kaiser W, Heinis J, Behr TM, Höffken H. Incidental non-secreting adrenal masses in cancer patients: intra-individual comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography with computed tomography and shift magnetic resonance imaging. *J Int Med Res* 2010; 38: 633–44.
108. Graybiel CE, Hope T. Physiologic versus malignant uncinate process uptake on 68Ga-DOTA-TATE PET/MRI. *J Nucl Med* 2019; 60: 565–565.
109. Groussin L, Bonardel G, Silvéra S, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Diagnosis of Adrenocortical Tumors: A Prospective Study in 77 Operated Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1713–22.
110. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ('incidentaloma'). *Ann Intern Med* 2003; 138: 424–9.
111. Guerin C, Pattou F, Brunaud L, et al. Performance of 18F-FDG PET/CT in the Characterization of Adrenal Masses in Noncancer Patients: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2465–72.
112. Guezennec C, Robin P, Orlhac F, et al. Prognostic value of textural indices extracted from pretherapeutic 18-F FDG-PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2018; published online Dec 14.
113. Gust L, Taieb D, Beliard A, et al. Preoperative 18F-FDG Uptake is Strongly Correlated with Malignancy, Weiss Score, and Molecular Markers of Aggressiveness in Adrenal Cortical Tumors. *World J Surg* 2012; 36: 1406–10.
114. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113: 5–21.
115. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, et al. Chromogranin A - unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci* 2016; 12: 1–9.
116. Hagenimana N, Dallaire J, Vallée É, Belzile M. Thyroid incidentalomas on 18FDG-PET/CT: a metabolico-pathological correlation. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 46.
117. Hagmarker L, Svensson J, Rydén T, et al. Bone Marrow Absorbed Doses and Correlations with Hematologic Response During 177Lu-DOTATATE Treatments Are Influenced by Image-Based Dosimetry Method and Presence of Skeletal Metastases. *J Nucl Med* 2019; 60: 1406–13.
118. Han S-J, Kim T-S, Jeon S-W, et al. Analysis of adrenal masses by 18F-FDG positron emission tomography scanning. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 802–9.
119. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural Features for Image Classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics* 1973; SMC-3: 610–21.
120. Haring TR, Nguyen NTN, Goss JA, O'Mahony CA. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a comprehensive review. *Int J Hepatol* 2011; 2011: 154541.
121. 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; 123: 867–73.
122. Hatt M, Lamare F, Boussion N, Turzo A, Collet C, Salzenstein F, et al. Fuzzy hidden Markov chains segmentation for volume determination and quantitation in PET. *Phys Med Biol* 2007; 52: 3467–91.

123. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A, Roux C, Visvikis D. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging* 2009; 28: 881–93.
124. Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Cheze-le Rest C. Baseline ^{18}F -FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1595–606.
125. Hatt M, Tixier F, Cheze Le Rest C, Visvikis D. Nouveaux indices en TEP/TDM : mythe et réalités. *Médecine Nucléaire* 2015; 39: 331–8.
126. Haug AR, Assmann G, Rist C, et al. [Quantification of immunohistochemical expression of somatostatin receptors in neuroendocrine tumors using ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT]. *Radiologe* 2010; 50: 349–54.
127. Haug AR, Auernhammer CJ, Wangler B, et al. ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT for the Early Prediction of Response to Somatostatin Receptor-Mediated Radionuclide Therapy in Patients with Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 2010; 51: 1349–56.
128. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–133.
129. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22: 657–64.
130. Hentic O, Couvelard A, Rebours V, et al. Ki-67 index, tumor differentiation, and extent of liver involvement are independent prognostic factors in patients with liver metastases of digestive endocrine carcinomas. *Endocrine-Related Cancer* 2011; 18: 51–9.
131. Henze M, Schuhmacher J, Hipp P, et al. PET imaging of somatostatin receptors using [^{68}Ga]DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas. *J Nucl Med* 2001; 42: 1053–6.
132. Hilal T. Current understanding and approach to well differentiated lung neuroendocrine tumors: an update on classification and management. *Ther Adv Med Oncol* 2017; 9: 189–99.
133. Ho T-Y, Liou M-J, Lin K-J, Yen T-C. Prevalence and significance of thyroid uptake detected by ^{18}F -FDG PET. *Endocrine* 2011; 40: 297–302.
134. Hockel M, Schlenger K, Aral B, Mitze M, Schaffer U, Vaupel P. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res* 1996; 56: 4509–15.
135. Hofheinz F, Bütof R, Apostolova I, et al. An investigation of the relation between tumor-to-liver ratio (TLR) and tumor-to-blood standard uptake ratio (SUR) in oncological FDG PET. *EJNMMI Res* 2016; 6.
136. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocr Rev*
137. Hofman MS, Lau WFE, Hicks RJ. Somatostatin Receptor Imaging with ^{68}Ga DOTATATE PET/CT: Clinical Utility, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls in Interpretation. *RadioGraphics* 2015; 35: 500–16.

138. Hsiao Y-C, Wu P-S, Chiu N-T, Yao W-J, Lee B-F, Peng S-L. The use of dual-phase ¹⁸F-FDG PET in characterizing thyroid incidentalomas. *Clinical Radiology* 2011; 66: 1197–202.
139. Huang SC. Anatomy of SUV. Standardized uptake value. *Nucl Med Biol* 2000; 27: 643–6.
140. Hübner KF, Buonocore E, Gould HR, et al. Differentiating benign from malignant lung lesions using ‘quantitative’ parameters of FDG PET images. *Clin Nucl Med* 1996; 21: 941–9.
141. Huizing DMV, de Wit-van der Veen BJ, Verheij M, Stokkel MPM. Dosimetry methods and clinical applications in peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: a literature review. *EJNMMI Res* 2018; 8: 89.
142. Ianniello A, Sansovini M, Severi S, 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; 43: 1040–6.
143. Ilan E, Sandström M, Velikyan I, Sundin A, Eriksson B, Lubberink M. Parametric Net Influx Rate Images of 68 Ga-DOTATOC and 68 Ga-DOTATATE: Quantitative Accuracy and Improved Image Contrast. *Journal of Nuclear Medicine* 2017; 58: 744–9.
144. Ilan E, Velikyan I, Sandström M, Sundin A, Lubberink M. Tumor-to-blood ratio for assessment of somatostatin receptor density in neuroendocrine tumors using 68 Ga-DOTATOC and 68 Ga-DOTATATE. *J Nucl Med* 2019; : jnumed.119.228072.
145. Ilhan H, Lindner S, Todica A, et al. Biodistribution and first clinical results of ¹⁸F-SiFAlin-TATE PET: a novel ¹⁸F-labeled somatostatin analog for imaging of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; published online Sept 6.
146. Imperiale A, Rust E, Gabriel S, 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.
147. Inzani F, Petrone G, Rindi G. The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2018; 47: 463–70.
148. Ishizuka T, Kajita K, Kamikubo K, et al. Phospholipid/Ca²⁺-dependent protein kinase activity in human parathyroid adenoma. *Endocrinol Jpn* 1987; 34: 965–8.
149. Jacobsson H, Larsson P, Jonsson C, Jussing E, Grybäck P. Normal Uptake of 68Ga-DOTA-TOC by the Pancreas Uncinate Process Mimicking Malignancy at Somatostatin Receptor PET: *Clinical Nuclear Medicine* 2012; 37: 362–5.
150. Jamsek J, Zagar I, Gaberscek S, Grmek M. Thyroid lesions incidentally detected by ¹⁸F-FDG PET-CT — a two centre retrospective study. *Radiology and Oncology* 2015; 49.
151. Jana S, Zhang T, Milstein DM, Isasi CR, Blaufox MD. FDG-PET and CT characterization of adrenal lesions in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 29–35.
152. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997; 8: 685–90.
153. Kandathil A, Wong KK, Wale DJ, Zatelli MC, Maffione AM, Gross MD, et al. Metabolic and anatomic characteristics of benign and malignant adrenal masses on positron emission tomography/computed tomography: a review of literature. *Endocrine* 2015; 49: 6–26

154. Kang BJ, O JH, Baik JH, Jung SL, Park YH, Chung SK. Incidental thyroid uptake on F-18 FDG PET/CT: correlation with ultrasonography and pathology. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 729–37.
155. Karakatsanis NA, Zhou Y, Lodge MA, et al. Generalized whole-body Patlak parametric imaging for enhanced quantification in clinical PET. *Phys Med Biol* 2015; 60: 8643–73.
156. Keyes JW. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995; 36: 1836–9.
157. Kim E-K, Park CS, Chung WY, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *American Journal of Roentgenology* 2002; 178: 687–691.
158. Kim TY, Kim WB, Gong G, Hong SJ, Shong YK. Metastasis to the thyroid diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Clinical Endocrinology* 2005; 62: 236–41.
159. Kim BH, Na MA, Kim IJ, Kim S-J, Kim Y-K. Risk stratification and prediction of cancer of focal thyroid fluorodeoxyglucose uptake during cancer evaluation. *Ann Nucl Med* 2010; 24: 721–8.
160. Kim BH, Kim S-J, Kim H, et al. Diagnostic value of metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT added to SUVmax for characterization of thyroid 18F-FDG incidentaloma: *Nuclear Medicine Communications* 2013; : 1.
161. Kim HK, Kim SS, Oak CY, et al. Diffuse metastasis to the thyroid: unique ultrasonographic finding and clinical correlation. *J Korean Med Sci*. 2014;29: 818–824
162. Kim Y, Cheon GJ, Paeng JC, et al. Total lesion glycolysis as the best 18F-FDG PET/CT parameter in differentiating intermediate-high risk adrenal incidentaloma. *Nucl Med Commun* 2014; 35: 606–12.
163. Kim S-J, Chang S. Predictive value of intratumoral heterogeneity of F-18 FDG uptake for characterization of thyroid nodules according to Bethesda categories of fine needle aspiration biopsy results. *Endocrine* 2015; 50: 681–8.
164. Kim BS, Kim S-J, Pak K. Diagnostic value of metabolic heterogeneity as a reliable parameter for differentiating malignant parotid gland tumors. *Annals of Nuclear Medicine* 2016; 30: 346–54.
165. Kim S-J, Lee S-W, Pak K, Kim I-J, Kim K. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET or PET/CT for the characterization of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *BJR* 2018; : 20170520.
166. King D, Stackjr B, Spring P, Walker R, Bodenner D. Incidence of thyroid carcinoma in fluorodeoxyglucose positron emission tomography-positive thyroid incidentalomas. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2007; 137: 400–4.
167. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995; 16: 460–84.
168. Koch W, Auernhammer CJ, Geisler J, et al. Treatment with Octreotide in Patients with Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Ileum: Prognostic Stratification with Ga-68-DOTA-TATE Positron Emission Tomography. *Mol Imaging* 2014; 13: 7290.2014.00009.
169. Kokko JP, Brown TC, Berman MM. Adrenal adenoma and hypertension. *Lancet* 1967; 1: 468–70.

170. Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, et al. SUV of [68Ga]DOTATOC-PET/CT Predicts Response Probability of PRRT in Neuroendocrine Tumors. *Mol Imaging Biol* 2015; 17: 313–8.
171. Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, et al. 68Ga-DOTA-NOC PET/CT Imaging of Neuroendocrine Tumors: Comparison with 111In-DTPA-Octreotide (OctreoScan®). *Mol Imaging Biol* 2010; 13: 583–93.
172. Krausz Y, Rubinstein R, Appelbaum L, et al. Ga-68 DOTA-NOC Uptake in the Pancreas: Pathological and Physiological Patterns. *Clinical Nuclear Medicine* 2012; 37: 57–62.
173. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, 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.
174. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Surgery* 2003; 133: 294–9.
175. Kroiss A, Putzer D, Decristoforo C, et al. 68Ga-DOTA-TOC uptake in neuroendocrine tumour and healthy tissue: differentiation of physiological uptake and pathological processes in PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 514–23.
176. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858–68.
177. Kulke MH. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 433–55.
178. Kulke MH, Lenz H-J, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3403–10.
179. Kunikowska J, Matyskiel R, Toutounchi S, Grabowska-Derlatka L, Koperski L, Królicki L. What parameters from 18F-FDG PET/CT are useful in evaluation of adrenal lesions? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 2273–80.
180. Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri H, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). *JCO* 2018; 36: 4004–4004.
181. Kurata S, Ishibashi M, Hiromatsu Y, et al. Diffuse and diffuse-plus-focal uptake in the thyroid gland identified by using FDG-PET: prevalence of thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Nucl Med* 2007; 21: 325–30.
182. Kuruva M, Bartel T, Osmany S. PET in Evaluation of Neuroendocrine Tumors.
183. Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM, et al. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 657–66.
184. Kwak JY, Kim E-K, Yun M, et al. Thyroid Incidentalomas Identified by ¹⁸F-FDG PET: Sonographic Correlation. *American Journal of Roentgenology* 2008; 191: 598–603.
185. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–30.
186. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2017; 14: 749–62.

187. Launay N, Silvera S, Tenenbaum F, et al. Value of 18-F-FDG PET/CT and CT in the Diagnosis of Indeterminate Adrenal Masses. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 213875.
188. Le Douarin NM, Teillet MA, Couly G. Chimères embryonnaires et développement du système nerveux. *M/S Médecine sciences [revue papier, ISSN : 0767-0974]*, 1990, Vol 6, N° 3; p228-244 1990.
189. Lee W-M, Kim B-J, Kim M-H, et al. Characteristics of thyroid incidentalomas detected by pre-treatment [18F]FDG PET or PET/CT in patients with cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 43-7.
190. Lee JY, Choi JY, Choi Y-H, et al. Diffuse Thyroid Uptake Incidentally Found on ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Subjects without Cancer History. *Korean Journal of Radiology* 2013; 14: 501.
191. Lee S, Park T, Park S, et al. The Clinical Role of Dual-Time-Point 18F-FDG PET/CT in Differential Diagnosis of the Thyroid Incidentaloma. *Nucl Med Mol Imaging* 2014; 48: 121-9.
192. Liberini V et al. Can Texture Analysis Be Used for a Vivo “Imaging Biopsy” in Neuroendocrine Tumors? A First Step Feasibility Study with ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT ENETS 2019 (Barcelone)
193. Lin JD, Weng HF, Ho YS. Clinical and pathological characteristics of secondary thyroid cancer. *Thyroid*. 1998;8:149-153
194. Lin M, Wong C, Lin P, Shon IH, Cuganesan R, Som S. The prevalence and clinical significance of 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in the thyroid gland on PET or PET-CT in patients with lymphoma. *Hematol Oncol* 2011; 29: 67-74.
195. Low G, Dhliwayo H, Lomas DJ. Adrenal neoplasms. *Clinical Radiology* 2012; 67: 988-1000.
196. Lu Y, Xie D, Huang W, Gong H, Yu J. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses in lung cancer patients. *Neoplasma* 2010; 57: 129-34.
197. Lussey-Lepoutre C, Hindié E, Montravers F, et al. The current role of 18F-FDOPA PET for neuroendocrine tumor imaging. *Médecine Nucléaire* 2016; 40: 20-30.
198. MacQueen JB. Some methods of classification and analysis of multivariate observations. In: *Proceedings of 5th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability*. University of California Press; 1967. p.281-97
199. Makis W, Ciarallo A. Thyroid Incidentalomas on 18F-FDG PET/CT: Clinical Significance and Controversies. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2017; 26: 93-100.
200. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 309-40
201. Manohar PM, Beesley LJ, Bellile EL, Worden FP, Avram AM. Prognostic Value of FDG-PET/CT Metabolic Parameters in Metastatic Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Nucl Med* 2018; 43: 641-7.
202. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A Survey on Adrenal Incidentaloma in Italy. *JCEM* 2000; 85: 637-44.
203. Matthews BD, Heniford BT, Reardon PR, Brunicardi FC, Greene FL. Surgical experience with nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am Surg* 2000; 66: 1116-22; discussion 1122-1123.

204. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics* 2001; 21: 995–1012
205. Menegaux F, Chéreau N, Peix J-L, et al. Conduite à tenir devant un incidentalome surrénalien. *Journal de Chirurgie Viscérale* 2014; 151: 366–76.
206. Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med* 2006; 47: 32–7.
207. Meyer G-J, Mocke H, Schuhmacher J, Knapp WH, Hofmann M. 68Ga-labelled DOTA-derivatised peptide ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31.
208. Mirallié E, Rigaud J, Mathonnet M, et al. Management and prognosis of metastases to the thyroid gland. *Journal of the American College of Surgeons* 2005; 200: 203–7.
209. Mirando D, Dewaraja Y, Kruzer A, Nelson A. Personalized therapy planning for 177Lu-DOTATATE using a kidney-driven dose optimization method. *J Nucl Med* 2019; 60: 270–270.
210. Montgomery DWG, Amira A, Zaidi H. Fully automated segmentation of oncological PET volumes using a combined multiscale and statistical model. *Med Phys* 2007; 34: 722–36.
211. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, et al. Can Fluorodihydroxyphenylalanine PET Replace Somatostatin Receptor Scintigraphy in Patients with Digestive Endocrine Tumors? *J Nucl Med* 2006; 47: 1455–62.
212. Morris LGT, Riaz N, Desrichard A, et al. Pan-cancer analysis of intratumor heterogeneity as a prognostic determinant of survival. *Oncotarget* 2016; 7: 10051–63.
213. Mougey AM and Douglas A. “Neuroendocrine Tumors: Review and Clinical Update.” (2007).
214. Nakajo M, Jinguji M, Fukukura Y, et al. FDG-PET/CT and FLT-PET/CT for differentiating between lipid-poor benign and malignant adrenal tumours. *Eur Radiol* 2015; 25: 3696–705.
215. Nakajo M, Jinguji M, Nakajo M, Shinaji T, Nakabeppu Y, Fukukura Y, et al. Texture analysis of FDG PET/CT for differentiating between FDG-avid benign and metastatic adrenal tumors: efficacy of combining SUV and texture parameters. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42: 2882–9
216. Nam SY, Roh J-L, Kim JS, Lee JH, Choi S-H, Kim SY. Focal uptake of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose by thyroid in patients with nonthyroidal head and neck cancers. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 135–9.
217. Nayan S, Ramakrishna J, Gupta MK. The Proportion of Malignancy in Incidental Thyroid Lesions on 18-FDG PET Study A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 2014; : 0194599814530861.
218. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, et al. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2005; 46: 1342–8.
219. Nicolas GP, Schreiter N, Kaul F, et al. Sensitivity Comparison of 68Ga-OPS202 and 68Ga-DOTATOC PET/CT in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Prospective Phase II Imaging Study. *J Nucl Med* 2018; 59: 915–21.
- Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4106–13.

220. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, et al. LIFEx: a freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. *Cancer Res* 2018; : canres.0125.2018.
221. Nilsson I-L, Arnberg F, Zedenius J, Sundin A. Thyroid Incidentaloma Detected by Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Practical Management Algorithm. *World J Surg* 2011; 35: 2691–7.
222. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2622–8.
223. K, Nishizawa S, Matsushita A, et al. High incidence of thyroid cancer in focal thyroid incidentaloma detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relatively young healthy subjects: results of 3-year follow-up. *Endocrine journal* 2010; 57: 395.
224. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol* 2015; 16: e435–46.
225. Oberg K, Krenning E, Sundin A, et al. A Delphic consensus assessment: imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management. *Endocrine Connections* 2016; 5: 174–87.
226. Ohba K, Nishizawa S, Matsushita A, et al. High incidence of thyroid cancer in focal thyroid incidentaloma detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relatively young healthy subjects: results of 3-year follow-up. *Endocrine journal* 2010; 57: 395.
227. Okada M, Shimono T, Komeya Y, et al. Adrenal masses: the value of additional fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) in differentiating between benign and malignant lesions. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 349–54.
228. Orlhac F, Soussan M, Maisonneuve J-A, Garcia CA, Vanderlinden B, Buvat I. Tumor Texture Analysis in 18F-FDG PET: Relationships Between Texture Parameters, Histogram Indices, Standardized Uptake Values, Metabolic Volumes, and Total Lesion Glycolysis. *J Nucl Med* 2014; 55: 414–22.
229. Orlhac F, Nioche C, Soussan M, Buvat I. A freeware for tumor heterogeneity characterization in PET, SPECT, CT, MRI and US to accelerate advances in radiomics. *J Nucl Med* 2017; 58: 1316–1316.
230. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia* 2017; 19: 991–1002.
231. Ozcan Kara P, Kara T, Kara Gedik G, et al. The role of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiating between benign and malignant adrenal lesions. *Nucl Med Commun* 2011; 32: 106–12.
232. O'Toole D, Saveanu A, Couvelard A, et al. The analysis of quantitative expression of somatostatin and dopamine receptors in gastro-entero-pancreatic tumours opens new therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 849–57.
233. Paidpally V, Chirindel A, Chung CH, Richmon J, Koch W, Quon H, et al. FDG Volumetric Parameters and Survival Outcomes After Definitive Chemoradiotherapy in Patients With Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *American Journal of Roentgenology* 2014; 203: W139–45.
234. Pampaloni MH, Win AZ. Prevalence and Characteristics of Incidentalomas Discovered by Whole Body FDG PETCT. *Int J Mol Imaging* 2012; 2012.

235. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 1083–92.
236. Park BK, Kim CK, Kim B, Choi JY. Comparison of delayed enhanced CT and 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses in oncology patients. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31: 550–6.
237. Park SY, Park BK, Kim CK. The value of adding (18)F-FDG PET/CT to adrenal protocol CT for characterizing adrenal metastasis (≥ 10 mm) in oncologic patients. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: W153-160.
238. Partelli S, Rinzivillo M, Maurizi A, et al. The Role of Combined ^{68}Ga -DOTANOC and ^{18}F FDG PET/CT in the Management of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 293–9.
239. Patel YC. Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 348–67.
240. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3: 1–7.
241. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378: 2005–12.
242. Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 172–85.
243. Pedraza-Arévalo S, Gahete MD, Alors-Pérez E, Luque RM, Castaño JP. Multilayered heterogeneity as an intrinsic hallmark of neuroendocrine tumors. *Rev Endocr Metab Disord* 2018; 19: 179–92.
244. Peña CS, Boland GW, Hahn PF, Lee MJ, Mueller PR. Characterization of indeterminate (lipid-poor) adrenal masses: use of washout characteristics at contrast-enhanced CT. *Radiology* 2000; 217: 798–802.
245. Perren A, Wiesli P, Schmid S, et al. Pancreatic endocrine tumors are a rare manifestation of the neurofibromatosis type 1 phenotype: molecular analysis of a malignant insulinoma in a NF-1 patient. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1047–51.
246. Perri M, Erba P, Volterrani D, et al. Adrenal masses in patients with cancer: PET/CT characterization with combined CT histogram and standardized uptake value PET analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 209–16.
247. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol* 1979; 6: 371–88.
248. Pitts A, Ih G, Wei M, et al. Clinical utility of FDG-PET for diagnosis of adrenal mass: a large single-center experience. *Hormones (Athens)* 2013; 12: 417–27.
249. Prasad V, Baum RP. Biodistribution of the Ga-68 labeled somatostatin analogue DOTA-NOC in patients with neuroendocrine tumors: characterization of uptake in normal organs and tumor lesions. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 61–7.

250. Pugachev A, Ruan S, Carlin S, Larson SM, Campa J, Ling CC, et al. Dependence of FDG uptake on tumor microenvironment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 545–53.
251. Querellou S, Abgral R, Le Roux P-Y, et al. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2012; 34: 462–8.
252. Rahmim A, Lodge MA, Karakatsanis NA, et al. Dynamic whole-body PET imaging: principles, potentials and applications. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2019; 46: 501–18.
253. Reubi JC. Neuropeptide Receptors in Health and Disease: The Molecular Basis for In Vivo Imaging. *J Nucl Med* 1995; 36: 1825–35.
254. Reuzé S, Schernberg A, Orlhac F, et al. Radiomics in Nuclear Medicine Applied to Radiation Therapy: Methods, Pitfalls, and Challenges. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 2018; 102: 1117–42.
255. Rinke A, Muller H-H, Schade-Brittinger C, 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. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: 4656–63.
256. Rubello D, Colletti PM. SUV Harmonization Between Different Hybrid PET/CT Systems. *Clin Nucl Med* 2018; 43: 811–4.
257. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *European Journal of Endocrinology* 2013; 168: 649–55.
258. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *European Thyroid Journal* 2017; 6: 225–37.
259. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 228–47.
260. Russnes HG, Navin N, Hicks J, Borresen-Dale A-L. Insight into the heterogeneity of breast cancer through next-generation sequencing. 2011; published online Oct 3.
261. Sabet A, Aouf A, Lohmar J, et al. Prediction of lesion-based response to PRRT by baseline somatostatin receptor PET. *J Nucl Med* 2014; 55: 395–395.
262. Saha GB. Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations. New York: Springer-Verlag, 2005
263. Sandstrom M, Velikyan I, Garske-Roman U, et al. Comparative Biodistribution and Radiation Dosimetry of ⁶⁸Ga-DOTATOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 2013; 54: 1755–9.
264. Sansone A, Lauretta R, Vottari S, et al. Specific and Non-Specific Biomarkers in Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumors. *Cancers* 2019; 11: 1113.
265. Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, et al. Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. *J Nucl Med* 1999; 40: 1637–43.
266. Scarpa A. The landscape of molecular alterations in pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumours. *Annales d'Endocrinologie* 2019; 80: 153–8.
267. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1998 338 297–306.

268. Scoazec J-Y, Couvelard A. Une nouvelle classification OMS des tumeurs (neuro)endocrines digestives. *Annales de Pathologie* 2011; 31: 88-92.
269. Seregni E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl 2: S69-72.
270. Sharma P, Naswa N, Kc SS, 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.
271. Sharma R, Wang WM, Yusuf S, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT parameters predict response to peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumours. *Radiotherapy and Oncology* 2019; 0.
272. Shi H, Zhang Q, Han C, Zhen D, Lin R. Variability of the Ki-67 proliferation index in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms - a single-center retrospective study. *BMC Endocr Disord* 2018; 18: 51.
273. Shi H, Yuan Z, Yuan Z, et al. Diagnostic Value of Volume-Based Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose PET/CT Parameters for Characterizing Thyroid Incidentaloma. *Korean J Radiol* 2018; 19: 342-51.
274. Sobrinho-Simões MA, Nesland JM, Holm R, Sambade MC, Johannessen JV. Hürthle cell and mitochondrion-rich papillary carcinomas of the thyroid gland: an ultrastructural and immunocytochemical study. *Ultrastruct Pathol* 1985; 8: 131-42.
275. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedüs L. Risk of Malignancy in Thyroid Incidentalomas Detected by ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: A Systematic Review. *Thyroid* 2012; 22: 918-25.
276. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. The [¹⁴C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977; 28: 897-916.
277. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The Incidental Adrenal Mass on CT: Prevalence of Adrenal Disease in 1,049 Consecutive Adrenal Masses in Patients with No Known Malignancy. *American Journal of Roentgenology* 2008; 190: 1163-8.
278. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013; 24: 152-60.
279. Soret M, Riddell C, Hapdey S, Buvat I. Biases affecting the measurements of tumor-to-background activity ratio in PET. *IEEE Trans Nucl Sci* 2002;49:2112-8. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA. Effect of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standardized uptake values: a simulation study. *J Nucl Med* 2004 ;60:1519-27.
280. Soyer P, Dohan A, Eveno C, et al. Carcinoid tumors of the small-bowel: evaluation with 64-section CT-enteroclysis. *Eur J Radiol* 2013; 82: 943-50.
281. Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, Azarow KS, Andersen CA. The significance of incidental thyroid abnormalities identified during carotid duplex ultrasonography. *Archives of surgery* 2005; 140: 981-985.
282. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine* 2017; 376: 125-35.

283. Sundin A, Vullierme M-P, Kaltsas G, Plöckinger U, Mallorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 167–83.
284. Sundlöv A, Gustafsson J, Brolin G, et al. Feasibility of simplifying renal dosimetry in ¹⁷⁷Lu peptide receptor radionuclide therapy. *EJNMMI Phys* 2018; 5.
285. Sung YM, Lee KS, Kim BT, et al. (18)F-FDG PET versus (18)F-FDG PET/CT for adrenal gland lesion characterization: a comparison of diagnostic efficacy in lung cancer patients. *Korean J Radiol* 2008; 9: 19–28.
286. Stanta G, Bonin S. Overview on Clinical Relevance of Intra-Tumor Heterogeneity. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5.
287. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, et al. Exploration et prise en charge des incidentalmes surrénaliens. Consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie. *Annales d'Endocrinologie* 2008; 69: e1–16.
288. Taïeb D, Hicks RJ, Pacak K. PET Imaging for Endocrine Malignancies: From Woe to Go. *J Nucl Med* 2017; 58: 878–80.
289. Tamm EP, Bhosale P, Lee JH, Rohren E. State-Of-The-Art Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25: 375–400.
290. Tessonnier L, Sebag F, Palazzo FF, et al. Does 18F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identified non-secreting adrenal tumours? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 2018–25.
291. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2990–3011.
292. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: From signaling to clinical practice. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2013; 34: 228–52.
293. Theoharis CG, Schofield KM, Hammers L, Udelsman R, Chhieng DC. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. *Thyroid* 2009; 19: 1215–1223.
294. Thibault G, Fertil B, Navarro C, et al. Texture indexes and gray level size zone matrix. Application to cell nuclei classification. 2009.e
295. Thuillier P, Risson J-R, Eusen Y, Uguen A, Abgral R. Retroperitoneal Pelvic Solitary Fibrous Tumor With High Tracer Uptake in ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT: A Rare Differential Diagnosis of Paraganglioma. *Clinical Nuclear Medicine* 2019; 44: e370–1.
296. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7: 65–71.
297. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, 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; 10: 1243–60.
298. Treglia G, Bertagna F, Sadeghi R, Verburg FA, Ceriani L, Giovanella L. Focal thyroid incidental uptake detected by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: Meta-analysis on prevalence and malignancy risk. *Nuklearmedizin* 2013; 52: 130–6.
299. Trimboli P, Paone G, Treglia G, et al. Fine-needle aspiration in all thyroid incidentalomas at ¹⁸F-FDG PET/CT: Can EU-TIRADS revise the dogma? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89: 642–8.

300. Uemura S, Yasuda I, Kato T, et al. Preoperative routine evaluation of bilateral adrenal glands by endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration in patients with potentially resectable lung cancer. *Endoscopy* 2013; 45: 195–201.
301. Vaish R, Venkatesh R, Chaukar DA, Deshmukh AD, Purandare NC, D’cruz AK. Positron emission tomography thyroid incidentaloma: Is it different in Indian subcontinent? *Indian Journal of Cancer* 2016; 53: 186.
302. Van Baardwijk A, Bosmans G, van Suylen RJ, van Kroonenburgh M, Hochstenbag M, Geskes G, et al. Correlation of intra-tumour heterogeneity on 18F-FDG PET with pathologic features in non-small cell lung cancer: a feasibility study. *Radiother Oncol* 2008; 87: 55–8.
303. Van de Wiele C, Kruse V, Smeets P, Sathekge M, Maes A. Predictive and prognostic value of metabolic tumour volume and total lesion glycolysis in solid tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 290–301.
304. Van Velden FHP, Cheebsumon P, Yaqub M, Smit EF, Hoekstra OS, Lammertsma AA, et al. Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1636–47.
305. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Kidney Cancer VHL* 2017; 4: 20–9.
306. Vauclin S, Gardin I, Doyeux K, Hapdey S, Edet-Sanson A, Vera P. Segmentation des images TEP au 18F-FDG. Principe et revue de la littérature. *Médecine Nucléaire* 2010; 34: 358–69.
307. Velikyan I. Prospective of 68 Ga-Radiopharmaceutical Development. *Theranostics* 2014; 4: 47–80.
308. Velikyan I, Sundin A, Sorensen J, et al. Quantitative and Qualitative Inpatient Comparison of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE: Net Uptake Rate for Accurate Quantification. *Journal of Nuclear Medicine* 2014; 55: 204–10.
309. Verbeek WHM, Korse CM, Tesselaar MET. GEP-NETs UPDATE: Secreting gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours and biomarkers. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: R1-7.
310. Vikram R, Yeung HDW, Macapinlac HA, Iyer RB. Utility of PET/CT in Differentiating Benign from Malignant Adrenal Nodules in Patients with Cancer. *American Journal of Roentgenology* 2008; 191: 1545–51.
311. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2004–10.
312. Vitale G, Dicitore A, Sciammarella C, et al. Pasireotide in the treatment of neuroendocrine tumors: a review of the literature. *Endocrine-Related Cancer* 2018; 25: R351–64.
313. 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: 122S–150S.
314. Walter T, Tougeron D, Baudin E, et al. Characteristics, prognosis and treatments of 294 patients with poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: The FFCD-GTE national cohort. *JCO* 2015; 33: 4095–4095.
315. Walter D, Harter PN, Battke F, et al. Genetic heterogeneity of primary lesion and metastasis in small intestine neuroendocrine tumors. *Sci Rep* 2018; 8: 1–9.

316. Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S, et al. Adrenal-to-liver SUV ratio is the best parameter for differentiation of adrenal metastases from adenomas using 18F-FDG PET/CT. *Annals of Nuclear Medicine* 2013; 27: 648–53.
317. Wémeau J-L, Sadoul J-L, d'Herbomez M, et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. *Annales d'Endocrinologie* 2011; 72: 251–81.
318. Werner RA, Ilhan H, Lehner S, et al. Pre-therapy Somatostatin Receptor-Based Heterogeneity Predicts Overall Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Mol Imaging Biol* 2018; published online July 16.
319. Werner RA, Hänscheid H, Leal JP, et al. Impact of Tumor Burden on Quantitative [68Ga] DOTATOC Biodistribution. *Mol Imaging Biol* 2019; 21: 790–8.
320. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 5075–86.
321. Wong J, Liu K, Siu C, et al. Management of PET diagnosed thyroid incidentalomas in British Columbia Canada: Critical importance of the PET report. *The American Journal of Surgery* 2017; 213: 950–7.
322. Xu B, Gao J, Cui L, et al. Characterization of adrenal metastatic cancer using FDG PET/CT. *Neoplasma* 2012; 59: 92–9.
323. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One Hundred Years After “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *JCO* 2008; 26: 3063–72.
324. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4311–8.
325. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine* 2011; 364: 514–23.
326. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, 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; 34: 3906–13.
327. Yi JG, Marom EM, Munden RF, et al. Focal uptake of fluorodeoxyglucose by the thyroid in patients undergoing initial disease staging with combined PET/CT for non-small cell lung cancer. *Radiology* 2005; 236: 271–5.
328. Yoon DY, Chang SK, Choi CS, et al. The prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32: 810–5.
329. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; 3: 32–5.
330. Young WF Jr. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356: 601–610.
331. Yousem DM, Huang T, Loevner LA, Langlotz CP. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. *American journal of neuroradiology* 1997; 18: 1423–1428.

332. Yu J, Li N, Li J, et al. The Correlation Between [68Ga]DOTATATE PET/CT and Cell Proliferation in Patients With GEP-NENs. *Mol Imaging Biol* 2019; 21: 984–90.
333. Zaidi H, Alavi A. Trends in PET quantification: opportunities and challenges. *Clin Transl Imaging* 2014; 2: 183–5.
334. Zeiger MA, Thompson GB, Duh Q-Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2009; 15: 450–3.
335. Zhai G, Zhang M, Xu H, Zhu C, Li B. The role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography whole body imaging in the evaluation of focal thyroid incidentaloma. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 151–5.
336. Zimmer T, Scherübl H, Faiss S, Stölzel U, Riecken EO, Wiedenmann B. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1: 45–50.

Titre : Optimisation des paramètres de quantification en imagerie TEP pour le diagnostic, l'évaluation thérapeutique et le pronostic des cancers endocriniens

Mots clés : incidentalome thyroïdien focal, tumeurs surrénaliennes, tumeurs neuroendocrines, TEP/TDM, quantification, acquisition dynamique

Résumé : L'objectif de ce travail de thèse était de proposer une approche systématique et raisonnée des outils de quantification disponibles en routine clinique et du domaine de la recherche dans la prise en charge des patients atteints d'une tumeur endocrine. Nos résultats font état des limites des paramètres semi-quantitatifs pour faire le diagnostic de malignité d'un ITf fixant au ^{18}F FDG-TEP/TDM. Nos données sur l'intérêt des paramètres de textures dans le diagnostic de malignité des tumeurs surrénaliennes nous montrent des performances excellentes de ces indices mais qui n'apparaissent cependant pas supérieures en comparaison des paramètres semi-quantitatifs conventionnels. Notre approche soulève de nouvelles hypothèses quant à

l'intérêt de l'analyse de texture dans la caractérisation de certaines tumeurs surrénaliennes rares (phéochromocytomes et corticosurrénalomes) qui devront faire l'objet de futurs travaux. Enfin, notre travail sur l'approche multi-paramétrique en imagerie ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM met en évidence la faisabilité d'une acquisition dynamique corps entier en ^{68}Ga -DOTATOC-TEP/TDM et les possibilités de quantification de la fixation tumorale des TNE traitées par RIV sur les acquisitions TEMP/TDM post-thérapeutiques. Nos résultats ouvrent des perspectives multiples quant à la prise en charge des TNE à différents étapes de la maladie (diagnostique, pronostique et évaluation thérapeutique).

Title : Optimization of quantification parameters in PET imaging for the diagnosis, therapeutic evaluation and prognosis of endocrine cancers

Keywords :

thyroid incidentaloma, adrenal tumors, neuroendocrine tumors, PET / CT, quantification, dynamic acquisition

Abstract : The objective of this work was to propose a systematic and reasoned approach of the quantification tools available in clinical routine and in research in the management of patients with endocrine tumors. Our results report the limitations of semi-quantitative parameters to assess the malignancy of fTf detected by ^{18}F FDG-PET / CT. Our data on the interest of textural parameters in the diagnosis of malignancy of adrenal tumors show excellent performances of these indices. However these indices do not appear superior in comparison with conventional semi-quantitative parameters. Our approach raises new hypotheses regarding the interest of texture analysis in the characterization of some rare adrenal tumors

(pheochromocytomas and adrenocortical carcinoma) that will be the subject of future work. Finally, our work on the multi-parametric ^{68}Ga -DOTATOC-PET / CT imaging highlights the feasibility of a whole-body dynamic ^{68}Ga -DOTATOC-PET / CT acquisition and the possibilities to perform quantification of NETs uptake treated with PRRT on post-therapeutic SPECT / CT acquisitions. Our results open up multiple perspectives for the management of NETs at different stages of the disease (diagnosis, prognosis and therapeutic evaluation).