



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Badji MOKHTAR – Annaba  
Faculté de Médecine  
Département de Médecine



Thèse de Doctorat en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales  
SPECIALITE: MEDECINE NUCLEAIRE & IMAGERIE MOLECULAIRE

# APPORT DE LA SCINTIGRAPHIE SPECT/CT AU $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES

PRESENTEE PAR

**DR. RAJA OTMANE**

**MAITRE-ASSISTANTE EN MEDECINE NUCLEAIRE & IMAGERIE MOLECULAIRE**

**FACULTE DE MEDECINE D'ANNABA**

<b>PROF. F. YASSI</b>	Faculté de médecine d'Annaba	<b>PRESIDENTE</b>
<b>PROF. A. KERBOUA</b>	Faculté de médecine d'Alger	<b>DIRECTRICE</b>
<b>PROF. A. AMIMOUR</b>	Faculté de médecine d'Alger	<b>CO-DIRECTRICE</b>
<b>PROF. H. DJEDI</b>	Faculté de médecine d'Annaba	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>PROF. M. MEDJAHER</b>	Faculté de médecine d'Alger	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>PROF. R. BELAKROUM</b>	Faculté de médecine de Constantine	<b>RAPPORTEUR</b>

**ANNEE UNIVERSITAIRE : 2025-2026**

# DEDICACES

Je dédie cette thèse...

A ma mère : Ma Fierté. Pour ton soutien indéfectible, ton optimisme et ton altruisme ininterrompus.

A mon père : pour ta droiture et ton exigence pour le travail bien fait.

A ma sœur : mon alter ego, ma force silencieuse, pour notre amour indéfectible

A mon frère : pour ta présence et ta générosité.

A mon grand-père Amar : pour ta force et ton héritage

Je dédie ce travail ...

A mon mari pour sa présence et sa patience

A mes enfants Zak, LILA et MONA, mes trésors.

A tous mes amis : Amna et mes sept familles, Mille fois merci.

A toute mon équipe du service de Médecine Nucléaire : Souad, Zhaira et Soumaya.

Nous voudrions exprimer notre reconnaissance à toutes les personnes qui de près ou de loin ont permis l'élaboration de ce travail.

# REMERCIEMENTS

Gratitude (nom féminin) : Sentiment de reconnaissance envers une personne dont on est l'obligé, à qui on sait gré d'un bienfait, d'un service rendu.

Je rends grâce à Allah, le Très-Miséricordieux, pour Sa guidance, sa lumière le long de ce parcours professionnel et personnel.

Mes remerciements à mes encadrants : Pr Amimour sans qui rien n'aurait été possible, votre pertinence et exigence sont mes inspirations.

Au Pr Kerboua, pour m'avoir fait confiance et pour tous vos efforts

Je voudrais également adresser mes remerciements les plus sincères à l'ensemble des personnels

# SOMMAIRE

DEDICACES .....	II
REMERCIEMENTS.....	III
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES FIGURES.....	XIV
ABREVIATIONS .....	XVIII
<b>1 INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
1.1 MOTIVATION ET CONTEXTE.....	1
1.2 PROBLÉMATIQUE .....	2
<b>2 BASES EPIDEMIOLOGIQUES .....</b>	<b>5</b>
2.1 ÉPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE [3-5].....	5
2.2 FACTEURS DE RISQUE ET POPULATION À RISQUE .....	7
<b>3 CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE DES TNE .....</b>	<b>8</b>
3.1 SYMPTÔMES ÉVOCATEURS D'UN SYNDROME TUMORAL .....	8
3.2 SYMPTÔMES LIÉS À LA SÉCRÉTION HORMONALE TUMORALE.....	8
<b>4 CLASSIFICATION CLINIQUE ET BIOMARQUEURS .....</b>	<b>10</b>
4.1 SÉCRÉTIONS HORMONALES .....	10
4.2 SIÈGE DES TUMEURS.....	10
4.3 CARACTÉRISTIQUES HISTOLOGIQUES.....	10
4.4 SELON LE MODE SÉCRÉTOIRE .....	11
4.4.1 <i>TNE fonctionnelles</i> .....	11
4.4.2 <i>TNE non fonctionnelles</i> .....	11
4.4.3 <i>TNE pulmonaires fonctionnellement actives</i> .....	11

4.5	SELON LA LOCALISATION [30] .....	13
4.5.1	<i>TNE de l'intestin grêle [30]</i> .....	13
4.5.2	<i>Tumeurs neuroendocrines appendiculaires [26, 31]</i> .....	14
4.5.3	<i>Tumeurs neuroendocrines colorectales [32, 33]</i> .....	14
4.5.4	<i>Tumeurs neuroendocrines gastriques [34-36]</i> .....	14
4.5.5	<i>Tumeurs neuroendocrines pancréatiques [37-39]</i> .....	15
4.5.5.1	TNE pancréatiques non fonctionnelles [39-41] .....	16
4.5.5.2	TNE pancréatiques fonctionnelles.....	17
4.6	CLASSIFICATION SELON LA DIFFÉRENTIATION [42-44].....	17
4.6.1	<i>Différenciation tumorale [25, 45, 46]</i> .....	17
4.6.2	<i>Grade tumoral [25, 45, 46]</i> .....	18
4.7	CLASSIFICATION EMBRYOLOGIQUE DES TNE SELON WILLIAMS ET SANDLER [47, 48] .....	18
4.7.1	<i>TNE dérivées de l'intestin antérieur (foregut)</i> .....	19
4.7.2	<i>TNE dérivées de l'intestin moyen (midgut) [49]</i> .....	19
4.7.3	<i>TNE dérivées de l'intestin postérieur (hindgut) [44, 50]</i> .....	20
<b>5</b>	<b>CLASSIFICATIONS TNM ET OMS DES TUMEURS NEUROENDOCRINES (TNE)</b> .....	<b>22</b>
5.1	CLASSIFICATION TNM (UICC 2017, 8 <sup>e</sup> ÉDITION) [51-53] .....	22
5.2	CLASSIFICATION HISTOPRONOSTIQUE OMS (2019)[25, 35, 54].....	22
5.3	PRINCIPALES ÉVOLUTIONS OMS 2019 [10, 35] .....	22
5.3.1	<i>Critères de prolifération et méthode d'évaluation</i> .....	23
5.3.2	<i>Importance clinique des classifications [10, 35]</i> .....	24
5.3.3	<i>Étude histopathologique et immunohistochimique [56, 57]</i> .....	24
5.4	ARGUMENTS DIAGNOSTIQUES [58, 59] .....	25
5.5	AUTRES PARAMÈTRES INDISPENSABLES [60] .....	26
5.6	FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES SUPPLÉMENTAIRES [61] .....	26
5.7	MARQUEURS BIOLOGIQUES [62, 63] .....	26
5.7.1	<i>Marqueurs biologiques généraux</i> .....	26
5.7.2	<i>Marqueurs Spécifiques des Tumeurs Neuroendocrines Fonctionnelles [69-72]</i> ....	29
5.7.3	<i>Marqueurs Biologiques des TNE Fonctionnelles [73, 74]</i> .....	29
5.8	RECHERCHE D'UNE PRÉDISPOSITION ONCOGÉNÉTIQUE .....	30
5.8.1	<i>Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1) [84, 85]</i> .....	30
5.8.2	<i>Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)[86, 87]</i> .....	31
5.8.3	<i>Autres syndromes de prédisposition héréditaire plus rares [88, 89]</i> .....	31
<b>6</b>	<b>APPROCHE DIAGNOSTIQUE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES</b> .....	<b>32</b>

6.1	APPROCHE DIAGNOSTIQUE .....	32
6.2	PRÉSENTATION CLINIQUE ET SYNDROMES FONCTIONNELS.....	33
6.2.1	<i>Tumeurs Neuroendocrines Pulmonaires (TNE pulmonaires) [92, 93]</i> .....	33
6.2.1.1	Carcinomes neuroendocriniens peu différenciés.....	33
6.2.1.2	Hyperplasie neuroendocrine pulmonaire diffuse idiopathique (DIPNECH) [94, 95] .....	33
6.2.1.3	TNE pulmonaires fonctionnellement actives [96] .....	33
6.2.2	<i>Syndrome gastro-entéro-pancréatique ou TNE-GEP [18, 84, 87, 97, 98]</i> .....	33
6.2.2.1	Tumeurs neuroendocrines gastriques [34, 36].....	34
6.2.2.2	Tumeurs neuroendocrines pancréatiques [75, 88] .....	35
6.2.2.2.1	Tumeurs neuroendocrines pancréatiques non fonctionnelles (TNEP-NF) .....	35
6.2.2.2.2	Tumeurs neuroendocrines pancréatiques fonctionnelles (TNEP-F).....	36
6.2.2.2.2.1	Insulinome [99, 100].....	36
6.2.2.2.2.2	Gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison) [104, 105] .....	37
6.2.2.2.2.3	Glucagonome (Syndrome du glucagonome) [106] .....	38
6.2.2.2.2.4	VIPome (Syndrome de Verner-Morrison) [107].....	39
6.2.2.2.2.5	Maladie de von Hippel-Lindau (VHL) [108, 109] .....	40
6.2.2.2.2.6	Neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de von Recklinghausen [111, 112] ...	40
6.2.2.2.2.7	Sclérose tubéreuse de Bourneville (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) [113-115].....	41
6.2.2.2.3	Tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle [20, 67, 116, 117] .....	41
6.2.2.2.4	Tumeurs neuroendocrines appendiculaires [118-121] .....	42
6.2.2.2.5	Tumeurs neuroendocrines colorectales [122, 123] .....	42
6.2.3	<i>Autres tumeurs neuroendocrines (TNE)</i> .....	42
6.2.3.1	Carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) .....	43
6.2.3.2	Cancer neuroendocrinien du thymus .....	43
6.2.3.3	Phéochromocytome .....	44
6.2.3.4	Paragangliomes .....	44
6.2.3.5	Tumeurs neuroendocrines des gonades .....	45
6.2.3.6	Carcinome à cellules de Merkel.....	45
<b>7</b>	<b>IMAGERIES DES TNE</b> .....	<b>47</b>
7.1	EXAMENS D'IMAGERIE CONVENTIONNELLE DANS LES TNE [131].....	47
7.1.1	<i>Echographie abdomino-pelvienne [131, 132]</i> .....	47
7.1.2	<i>Echoendoscopie (EE) [133-135]</i> .....	47
7.1.3	<i>L'iléo-coloscopie [61]</i> .....	49
7.1.4	<i>Tomodensitométrie [136-139]</i> .....	49
7.1.4.1	Principes, technique et rôle dans les TNE bien différenciées [140] .....	49
7.1.4.2	Caractéristiques radiologiques [137, 141].....	50
7.1.4.3	Intérêt clinique .....	51
7.1.4.4	Limite.....	51
7.1.5	<i>IRM multiparamétrique dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) [143, 144]</i> .....	51

7.1.5.1	Principes et technique .....	51
7.1.5.2	Séquences morphologiques .....	51
7.1.5.3	Séquences dynamiques après injection de gadolinium (DCE-MRI) .....	52
7.1.5.4	Séquences fonctionnelles [148] .....	52
7.1.5.5	Performances diagnostiques [148].....	52
7.1.5.6	Caractéristiques radiologiques .....	52
7.1.5.7	Intérêt clinique [148].....	52
7.1.5.8	Limites de l'IRM [144, 145].....	53
7.1.6	<i>Biopsie [149-151]</i> .....	53
7.2	IMAGERIE FONCTIONNELLE .....	53
7.2.1	<i>Techniques d'imagerie nucléaire [152-156]</i> .....	53
7.2.1.1	Tomographie par émission Monophotonique (TEMP/CT) .....	53
7.2.1.1.1	Performances techniques .....	54
7.2.1.1.2	Atténuation en imagerie SPECT et apport du CT [154, 155] .....	55
7.2.1.1.3	Apport de la tomodensitométrie (CT) [156].....	56
7.2.1.2	Tomographie par émission de positons [TEPscan] [158-162].....	57
7.2.1.2.1	Principe physique de la TEP [159, 160] .....	57
7.2.1.2.2	Correction et reconstruction des images [158].....	58
7.2.1.2.3	Radiopharmaceutiques et imagerie par TEP [163, 164].....	58
7.2.1.3	Contrôle qualité des radiopharmaceutiques [165, 166].....	59
7.2.1.4	Tests physico-chimiques.....	59
7.2.1.5	Tests biologiques .....	59
7.2.2	<i>Tomographie par Émission de Positons au 18F-Fluorodésoxyglucose (TEP-FDG)</i> <i>[167, 168]</i> .....	60
7.2.3	<i>TEP 18F-DOPA ou 6-Fluoro-18F-L-DOPA [169-172]</i> .....	61
7.3	SCINTIGRAPHIE À LA <sup>123</sup> I-MIBG ET À LA <sup>131</sup> I-MIBG [174, 175] .....	63
7.4	IMAGERIE DES RÉCEPTEURS DE LA SOMATOSTATINE [179-181] .....	66
7.4.1	<i>Somatostatine et analogues [179-181]</i> .....	67
7.4.1.1	Découverte de la somatostatine .....	67
7.4.1.2	Biosynthèse et structure [182] .....	67
7.4.1.3	Localisation tissulaire [182] .....	67
7.4.1.4	Récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) [183].....	68
7.4.1.5	Sous-types de récepteurs SSTR et distribution tissulaire [181, 184, 185] .....	68
7.4.1.6	Caractéristiques structurales et signalisation intracellulaire [179, 186-188] .....	70
7.4.1.7	Applications thérapeutiques des analogues de la somatostatine froids [179, 188-191] .....	70
7.4.1.8	Imagerie des récepteurs de la somatostatine [173, 192, 193].....	72
7.4.1.9	Indications [194-196].....	72
7.4.2	<i>Générateurs 99Mo/99mTc : [197, 198]</i> .....	73
7.4.2.1	Présentation .....	73
7.4.2.2	Technétium-99m : [198, 199].....	75

7.4.2.2.1	Propriétés physico-chimiques .....	75
7.4.2.2.2	Chimie du technétium .....	76
7.4.2.2.3	Pertechnétate de sodium ( $^{99m}\text{TcO}_4^- \text{Na}$ ) .....	76
7.4.2.3	Analogues radiomarqués de la somatostatine pour l'imagerie [136, 200, 201] .....	77
7.4.2.3.1	Marquage indirect pour le ciblage des récepteurs de la somatostatine.....	77
7.4.2.3.2	Analogues de la somatostatine utilisés .....	78
7.4.2.4	Scintigraphie aux analogues de la somatostatine marqués à l'In-111 et au Tc-99m [201] .....	78
7.4.2.4.1	Indium-111 et applications en scintigraphie [200].....	78
7.4.2.4.2	Limites et évolution vers le technétium-99m [201] .....	79
7.4.2.5	Analogues marqués au Gallium-68 [1, 202-204] .....	79
7.4.2.6	Scintigraphie aux analogues de la somatostatine marqués au Technétium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ - EDDA/HYNIC-TOC) [205-208].....	83
7.4.2.6.1	Présentation du radiopharmaceutique .....	83
7.4.2.6.2	Principaux constituants du complexe .....	83
7.4.2.6.3	Préparation du produit radiomarqué.....	83
7.4.2.6.4	Contrôle qualité du radiopharmaceutique.....	84
7.4.2.6.5	Administration et posologie .....	85
7.4.2.7	Préparation du patient .....	86
7.4.2.8	Interprétation des images .....	86
7.4.3	<i>Paramètres d'acquisition en SPECT/CT pour la scintigraphie aux analogues de la somatostatine</i> .....	88
7.4.3.1	Paramètres d'acquisition SPECT [209-211] .....	88
7.4.3.1.1	Collimateurs .....	88
7.4.3.2	Paramètres d'acquisition CT [211][219] .....	89
7.4.3.3	Performances de la TEMP-TDM [219][209].....	90
<b>8</b>	<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>93</b>
8.1	DESIGN DE L'ÉTUDE .....	93
8.2	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE .....	93
8.2.1	<i>Objectif principal</i> .....	93
8.2.2	<i>Objectifs secondaires</i> .....	93
8.3	MATÉRIELS ET MÉTHODE.....	93
8.3.1	<i>Méthode</i> .....	93
8.3.2	<i>Matériel</i> .....	94
8.3.3	<i>Critères d'inclusion</i> .....	94
8.3.4	<i>Critères de non inclusion</i> .....	94
8.3.5	<i>Cohorte finale et calcul d'échantillon</i> .....	95
8.3.6	<i>Déroulement de l'étude [210]</i> .....	95
8.4	EXAMEN SCINTIGRAPHIQUE AU $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-OCTREOTIDE (TEKTROTYD®) : .....	96

8.5	RÉFÉRENCE DIAGNOSTIQUE (GOLD STANDARD) .....	98
8.6	COLLECTE DES DONNÉES: .....	98
8.7	TRAITEMENT DES DONNÉES .....	98
8.7.1	<i>Lecture et Interprétation :</i> .....	98
8.7.2	<i>Données enregistrées :</i> .....	99
8.7.3	<i>Analyses statistiques :</i> .....	99
8.8	ASPECTS ÉTHIQUES.....	99
8.9	CRITÈRES DE JUGEMENT .....	99
8.9.1	<i>Critère de jugement principal</i> .....	99
8.9.2	<i>Critères de jugement secondaires</i> .....	101
8.9.2.1	Rôle du Tektrotyd dans les NET-CUP (NeuroEndocrine Tumors of Unknown Primary) .....	101
8.9.2.2	Corrélation entre la fixation scintigraphique et les paramètres histo-cliniques .....	101
8.9.2.3	Étude des discordances et causes de faux résultats.....	102
8.9.2.4	Impact sur la prise en charge thérapeutique .....	102
8.9.2.5	Tolérance, faisabilité et cout .....	102
8.9.2.6	Critères exploratoires (optionnels).....	103
<b>9</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>104</b>
9.1	DONNEES RELATIVES AU PROFIL SOCIODEMOGRAPHIQUE .....	104
9.1.1	<i>Données épidémiologiques</i> .....	104
9.1.1.1	Répartition des patients au cours de la période de recrutement .....	104
9.1.1.1.1	Répartition par année .....	104
9.1.1.1.2	Répartition par mois.....	104
9.1.1.2	L'âge des patients au moment du diagnostic et lors de la scintigraphie aux analogues .....	105
9.1.1.3	Répartition par Sexe .....	107
9.1.1.4	Répartition par wilaya de provenance .....	108
9.2	DONNÉES CLINIQUES .....	109
9.2.1	<i>Répartition des TNE par localisation</i> .....	109
9.2.2	<i>Antécédents des patients atteints de TNE</i> .....	111
9.2.3	<i>Répartition des patients avec antécédents</i> .....	111
9.2.4	<i>Étude des Métastases dans les TNE</i> .....	113
9.2.4.1	Patients métastatiques.....	113
9.2.4.2	L'Age d'apparition des métastases.....	114
9.2.4.3	Distribution des Patients métastatiques et non métastatiques.....	114
9.2.4.4	Distribution des Patients métastatiques selon la localisation .....	115
9.2.4.5	Métastases synchrone et métachrone .....	115
9.3	INDICATION DE LA SCINTIGRAPHIE AUX ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE .....	117
9.3.1	<i>Syndrôme carcinoïde</i> .....	117

9.3.2	<i>Autres symptômes</i>	119
9.3.3	<i>Patients opérés sur le site primitif</i>	119
9.3.4	<i>Patients opérés sur les métastases</i>	121
9.4	THÉRAPEUTIQUE DES TNE	121
9.4.1	<i>Patients sous traitement analogues de la somatostatine</i>	121
9.4.2	<i>Patients sous thérapie ciblées</i>	123
9.4.3	<i>Répartition des patients sous thérapie ciblée par localisation</i>	123
9.4.4	<i>Patients sous chimiothérapie</i>	124
9.5	DONNÉES SCINTIGRAPHIQUES TEKROTYD	124
9.5.1	<i>Répartition du score de Krenning dans notre cohorte</i>	124
9.5.2	<i>Correspondance du grade avec le degré de fixation ( Krenning score)</i>	126
9.5.3	<i>Activité injectée</i>	126
9.5.4	<i>Poids des patients</i>	128
9.5.5	<i>Répartition des grades des TNE</i>	129
9.5.6	<i>Le grade tumoral selon la localisation</i>	130
9.5.6.1	Distribution générale par localisation	132
9.5.6.2	Répartition par grade tumoral	132
9.5.7	<i>Fixation du radiotracteur en fonction du grade tumoral</i>	133
9.5.7.1	Sensibilité par grade	133
9.5.7.2	Tendance générale	134
9.5.8	<i>Comparaison de la fixation au TEKROSCAN sur les images corps entier précoce et tardif</i>	134
9.5.9	<i>Comparaison du TEKROSCAN corps entier tardif et le SPECT/CT</i>	136
9.6	ETUDE DE CONCORDANCE SCINTIGRAPHIE SPECT/CT AU 99MTC-HYNIC-TOC ET TDM/IRM DANS LES TNE BIEN DIFFÉRENCIÉES:	137
9.6.1	<i>Concordance du Tekroscan et de la TDM/IRM dans la détection des TNE bien différenciées toute localisation confendue</i>	137
9.6.2	<i>Corrélation entre site de biopsie et fixation au Tekroscan au même endroit</i>	139
9.6.3	<i>Précision diagnostic du Tekrotyd dans les TNE d'origine inconnue</i>	140
9.6.4	<i>Précision diagnostique dans les TNE pancréatique pour le site primitif et les métastases à distance</i>	141
9.6.5	<i>Performance diagnostique de TNE gastrique</i>	142
9.6.5.1	Pour le site primitif des TNE gastriques	142
9.6.5.2	Pour les métastases des TNE gastriques	143
9.6.6	<i>Performance diagnostique dans les TNE pulmonaires</i>	144
9.6.7	<i>Détection des adénopathies dans les TNE bien différenciées</i>	145

9.6.8	<i>Détection des métastases hépatiques dans les TNE bien différenciées</i>	146
9.6.9	<i>Détection des métastases osseuses dans les TNE bien différenciées</i>	147
9.6.10	<i>Détection d'autres localisations dans les TNE bien différenciées</i>	149
9.6.11	<i>Détection de l'origine primitive dans les TNE bien différenciées d'origine inconnue</i>	150
<b>10</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>152</b>
10.1	PRISE EN CHARGE	161
10.2	LIMITES ET PERSPECTIVES	161
10.3	CONCORDANCE AVEC LES ESSAIS CLINIQUES ET RECOMMANDATIONS	165
10.4	DONNÉES DE PRATIQUE RÉELLE	165
10.4.1	<i>Explication du contraste métastatique vs non-métastatique</i>	166
10.4.2	<i>Aspects pratiques et sources de variabilité</i>	166
10.5	POINTS ESSENTIELS DE LA LITTÉRATURE [239]	169
10.6	POUR LA PERTINENCE DE LA SSTR-IMAGERIE SELON LE GRADE [55, 241]	172
10.7	MESURES D'OPTIMISATION (ALARA) ET DE JUSTIFICATION	176
10.8	IMPLICATIONS CLINIQUES	190
10.9	LIMITES DE L'ÉTUDE	200
<b>11</b>	<b>CONCLUSION &amp; PERSPECTIVES</b>	<b>204</b>
11.1	CONCLUSION	204
11.2	PERSPECTIVES	206
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>209</b>
	<b>ANNEXES</b>	<b>233</b>

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Répartition des TNE selon les localisations en Algérie .....	7
Tableau 2: Expression clinique par type de tumeur neuroendocrine.....	9
Tableau 3: Classification OMS 2019 des Néoplasies Neuroendocrines (adapté de WHO 2019) .....	22
Tableau 4: Classification OMS des TNE 2022 adaptée et modifiée.....	23
Tableau 5: les TNE selon le grade tumoral .....	25
Tableau 6: Principaux syndromes oncogénétiques prédisposant aux TNE pancréatiques .....	31
Tableau 7: Classification et pronostic des tumeurs neuroendocrines gastriques .....	35
Tableau 8: Syndrome sécrétoire spécifique par tumeur neuroendocrine pancréatique.....	39
Tableau 9: Répartition des patients par année .....	104
Tableau 10: Répartition des patients par mois.....	104
Tableau 11: Répartition par wilaya de provenance.....	108
Tableau 12: Répartition des patients par siège tumoral .....	110
Tableau 13: Répartition des patients avec antécédents.....	111
Tableau 14: Distribution des patients métastatiques.....	114
Tableau 15: Répartition des patients selon la présence des métastases synchrones ou métachrones.....	115
Tableau 16: Répartition des patients selon l'indication de la scintigraphie au tektrotyd.....	117
Tableau 17: Répartition du syndrome carcinoïde chez les patients.....	118
Tableau 18: Répartition des patients opérés .....	120
Tableau 19: Patients opérés pour métastases.....	121
Tableau 20: Répartition des patients sous Thérapie ciblée .....	123
Tableau 21: Répartition des patients sous thérapie Ciblée.....	123
Tableau 22: Répartition des patients sous chimiothérapie.....	124
Tableau 23: Répartition des patients selon le score de Krenning .....	125
Tableau 24: Répartition des patients par grade et par score de Krenning .....	126
Tableau 25: Répartition selon le grade Tumoral .....	129
Tableau 26: Répartition des patients selon le grade tumoral et la localisation de la TNE primitive .....	130

<i>Tableau 27: Fixation au Tektrotyd selon le grade tumoral.....</i>	<i>133</i>
<i>Tableau 28: Concordance des images corps entier précoces et tardives.....</i>	<i>134</i>
<i>Tableau 29: Répartition des examens positifs au CE tardif et SPECT CT.....</i>	<i>136</i>
<i>Tableau 30: Répartition des patients selon les deux modalités d'imagerie Tektroscan et TDM/IRM.....</i>	<i>137</i>
<i>Tableau 31: Corrélation diagnostique entre site biopsique d'une TNE bien différencié et la fixation au Tektrotyd.....</i>	<i>139</i>
<i>Tableau 32: Corrélation diagnostique entre le Tektrotyd et la TDM/IRM pour les TNE d'origine Inconnue.....</i>	<i>140</i>
<i>Tableau 33: Corrélation diagnostique entre le Tektrotyd et la TDM/IRM pour les TNE pancréatiques.....</i>	<i>141</i>
<i>Tableau 34: Répartition des examens scintigraphiques (Tektroscan) en comparaison avec l'endoscopie GDO pou le site primitif.....</i>	<i>142</i>
<i>Tableau 35: Corrélation diagnostique entre le Tektrotyd et la TDM/IRM pour les TNE gastrique .....</i>	<i>143</i>
<i>Tableau 36: Corrélation diagnostique entre le Tektrotyd et la TDM/IRM pour les TNE pulmonaires.....</i>	<i>144</i>
<i>Tableau 37: Répartition du nombre de patients positifs au Tektrotyd et à la TDM/IRM pour la détection des adénopathies métastatiques .....</i>	<i>145</i>
<i>Tableau 38: Répartition du nombre de patients positifs au Tektrotyd et à la TDM/IRM pour la détection des métastases hépatiques .....</i>	<i>146</i>
<i>Tableau 39: Répartition du nombre de patients positifs au Tektrotyd et à la TDM/IRM pour la détection des métastases osseuses.....</i>	<i>147</i>
<i>Tableau 40: Répartition des autres localisations secondaires dans les TNE bien différenciées .....</i>	<i>149</i>
<i>Tableau 41: Primitif d'origine inconnue et primitif retrouvé au Tektrotyd.....</i>	<i>150</i>
<i>Tableau 42: Comparatif de la répartition par sexe des TNE dans le monde.....</i>	<i>154</i>
<i>Tableau 43: Avantage et inconvénients du Corps entier précoce et tardif.....</i>	<i>174</i>
<i>Tableau 44: Avantage et inconvénients du Corps entier tardif et du SPECT CT.....</i>	<i>175</i>
<i>Tableau 45: Autres fixations du Tektrotyd.....</i>	<i>195</i>
<i>Tableau 46: Fixations physiologiques du Tektrotyd.....</i>	<i>198</i>
<i>Tableau 47: Revue de littérature sur les sites primaires les plus fréquents dans les TNE d'origine inconnue.....</i>	<i>201</i>

## LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: Répartition des sites anatomiques , l'incidence et le taux de survie à 5ans des tumeurs neuroendocrines aux USA [6] .....</i>	<i>6</i>
<i>Figure 2: Phénomène sécrétoire des tumeurs carcinoïdes.....</i>	<i>9</i>
<i>Figure 3: A: Patient présentant les signes typiques d'un flush (rougeur faciale) ; B: Erytheme Nérotique de la région sacrée ; C: Glossite chez un patient atteint d'un Glucagonome</i>	<i>12</i>
<i>Figure 4: Le syndrome gastro-entéro-pancréatique ou TNE-GEP .....</i>	<i>13</i>
<i>Figure 5: Ilots de Langerhans.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 6: Classification embryologique des NEN .....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 7: Aspect histopathologique et IHC des Tumeurs Neuroendocrines .....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 8: Biomarkers et peptides circulants produits par les TNE.....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 9: Synthèse de la sérotonine et 5HIAA.....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 10: Sièges des Gastrinomes (triangle de stable).....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 11: physiopathologie du syndrome Zollinger Ellison.....</i>	<i>38</i>
<i>Figure 12: Syndrome de Van Hippel Lindau .....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 13: Prise en charge des Carcinomes médullaires de la thyroïde.....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 14: : Expression clinique et sécrétoire du phéochromocytome et paragangliome .....</i>	<i>44</i>
<i>Figure 15: Différents syndromes associés au phéochromocytome et au paragangliome .....</i>	<i>45</i>
<i>Figure 16: Echoendoscopie: aspect typique d'un néoplasme neuroendocrine pancréatique</i>	<i>49</i>
<i>Figure 17: Composition d'une tête et détection d'une gamma caméra [157] .....</i>	<i>55</i>
<i>Figure 18: Camera Anger (SPECT-CT) .....</i>	<i>55</i>
<i>Figure 19: Métabolisme du FDG .....</i>	<i>60</i>
<i>Figure 20: Molécule de 18F DOPA .....</i>	<i>61</i>
<i>Figure 21: Rôle du 18F-DOPA dans l'imagerie des TNE .....</i>	<i>62</i>
<i>Figure 22: Mécanisme de captation de la MIBG et Norépinephrine.....</i>	<i>63</i>
<i>Figure 23: Images corps entier et SPECT CT d'une scintigraphie 123I-MIBG chez un enfant [176] .....</i>	<i>64</i>
<i>Figure 24: Images de fusion d'un phéochromocytome surrénalien gauche confirmé au SPECT CT [177] .....</i>	<i>65</i>

Figure 25: Représentation schématiques des différentes voies métaboliques permettant la visualisation et / ou le traitement des tumeurs neuroendocrines [178].....	66
Figure 26: Schéma illustration des voies de signalisation de la somatostatine avec les différents récepteurs .....	70
Figure 27: Action des analogues de la somatostatine .....	71
Figure 28: Indication des imageries moléculaires dans les TNE GEP .....	73
Figure 29: Désintégration radioactive .....	73
Figure 30: Générateur de Molybdène [99Mo] / Technétium [99mTc].....	74
Figure 31: Décroissance du Molybdène 99Mo en technétium 99mTc (instable) puis en 99Tc (Stable) .....	75
Figure 32: Désintégration radioactive du technétium 99m .....	75
Figure 33: Mécanismes de captation et de rétention cellulaires des principaux médicaments radiopharmaceutiques utilisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques .....	82
Figure 34: Kit froid HYNIC-D-Phe <sup>1</sup> -Tyr <sup>3</sup> -octréotide .....	85
Figure 35: Répartition du nombre de patients par trimestre.....	105
Figure 36: Distribution de l'âge des patients au moment du diagnostic et lors de la scintigraphie au 99mTc-HYNIC-TOC (Tektrotyd) .....	106
Figure 37: Histogramme sur la répartition des patients selon les tranches d'âge.....	107
Figure 38: Répartition des TNE selon le sexe .....	108
Figure 39: Répartition des patients par wilaya.....	109
Figure 40: répartition selon le siège du primitif des TNE .....	110
Figure 41: Répartition des patients selon les antécédents .....	111
Figure 42: Répartition selon la présence de métastases .....	113
Figure 43: Distribution de l'âge des patients au moment de la découverte des métastases .....	114
Figure 44: Répartition des TNE métastatiques selon l'origine du primitif .....	115
Figure 45: Répartition selon la découverte des métastases .....	116
Figure 46: Indication de la scintigraphie aux analogues de la somatostatine.....	117
Figure 47: Syndrome carcinoïde des patients atteint de TNE .....	118
Figure 48: Répartition des patients selon les symptômes.....	119
Figure 49: Répartition des patients opérés.....	120
Figure 50: Répartition des patients métastatiques .....	121

<i>Figure 51: Répartition des patients sous analogues de la somatostatine .....</i>	<i>122</i>
<i>Figure 52: Répartition des patients sous analogues selon le statut métastatique .....</i>	<i>122</i>
<i>Figure 53: Répartition des localisations des TNE des patients sous thérapie ciblée .....</i>	<i>123</i>
<i>Figure 54: Répartition des patients sous chimiothérapie .....</i>	<i>124</i>
<i>Figure 55: Répartition des patients selon le score de Krenning.....</i>	<i>125</i>
<i>Figure 56: Répartition des patients selon le grade et le score Krenning.....</i>	<i>126</i>
<i>Figure 57: Répartition des patients selon l'activité de radiotracer injecté .....</i>	<i>128</i>
<i>Figure 58: Répartition selon le poids des patients et de l'activité du radiotracer injecté ...</i>	<i>129</i>
<i>Figure 59: Répartition des patients par grade tumoral .....</i>	<i>130</i>
<i>Figure 60: Répartition des patients selon la localisation du primitif et le grade tumoral.....</i>	<i>131</i>
<i>Figure 61: Répartition des patients selon la fixation au Tektrotyd et le grade tumoral .....</i>	<i>133</i>
<i>Figure 62: Concordance des images corps entier précoces et tardives.....</i>	<i>135</i>
<i>Figure 63: Concordance de la scintigraphie corps entier et du SPECT CT .....</i>	<i>136</i>
<i>Figure 64: Comparaison Tektrotyd vs TDM/IRM dans les TNE bien différenciés toute localisation confondue .....</i>	<i>138</i>
<i>Figure 65: Corrélation diagnostique entre site biopsique d'une TNE bien différencié et la fixation au Tektrotyd.....</i>	<i>139</i>
<i>Figure 66: Comparaison entre Tektrotyd et TDM/IRM dans les TNE d'origine inconnue .....</i>	<i>140</i>
<i>Figure 67: Résultats croisés du Tektrotyd et de la TDM/IRM (TNE pancréatiques).....</i>	<i>142</i>
<i>Figure 68: Répartition de la fixation du Tektroskan et TDM/IRM.....</i>	<i>143</i>
<i>Figure 69: Répartition des examens positifs au Tektrotyd et la TDM/IRM pour les TNE pulmonaires.....</i>	<i>144</i>
<i>Figure 70: Détection des adénopathies métastatiques dans les TNE bien différenciées .....</i>	<i>145</i>
<i>Figure 71: Détection des métastases hépatiques dans les TNE bien différenciées .....</i>	<i>146</i>
<i>Figure 72: Performances diagnostic de détection des métastases osseuses dans les TNE bien différenciées .....</i>	<i>148</i>
<i>Figure 73: Patient âgé de 58 ans présente des métastases hépatiques d'une TNE bien différenciées d'origine inconnue .....</i>	<i>182</i>
<i>Figure 74: Tumeur neuroendocrine pulmonaire basilobaire gauche suspectée à la TDM thoracique confirmée par le Tektroskan ; lors d'un bilan scintigraphique à la recherche de la tumeur primitive.....</i>	<i>182</i>
<i>Figure 75: Patiente orientée pour un bilan d'extension d'une TNE pancréatique de grade 2 avec nodule pancréatique céphalique confirmée par le Tektroskan.....</i>	<i>184</i>

<i>Figure 76: Volumineux nodules de la queue du pancréas qui fixent le Tektrotyd (également TNE bien différenciée mis en évidence par l'IRM pancréatique) .....</i>	<i>185</i>
<i>Figure 77: Nodule pulmonaire droit fixant le Tektrotyd .....</i>	<i>187</i>
<i>Figure 78: Fixation du Tektrotyd au hile pulmonaire droit .....</i>	<i>188</i>
<i>Figure 79: Métastase hépatique d'une tumeur neuroendocrine bien différenciée; la lésion nécrosée (hypodensité centrale) ne fixe pas le radiotracteur.....</i>	<i>192</i>
<i>Figure 80: Métastases hépatique d'une TNE bien différenciée .....</i>	<i>193</i>
<i>Figure 81: La patiente présente une TNE pancréatique avec plusieurs foyers métastatiques intenses de siège costal, rachidien et au niveau du bassin (fleches rouges) .....</i>	<i>194</i>
<i>Figure 82: Patiente qui présente une TNE bien différenciée pancréatique métastatique ....</i>	<i>195</i>
<i>Figure 83: TNE pancréatique avec présence d'une Fixation du TEKTROTYD au niveau du lobe frontal par un méningiome .....</i>	<i>199</i>

# ABREVIATIONS

18F-DOPA	6-fluoro-(18F) -L-3,4- dihydroxyphénylalanine
18F-FDG	18F-fluorodésoxyglucose
5-HIAA	Acide 5hydroxyindolacétique
99mTc	Technetium-99 métastable
AADC	Aromatic l-amino acid decarboxylase
ACTH	Adénocorticotrophine
AMPC	Adénosine Monophosphate cyclique
ANR	Neurofibromatose de Recklinghausen
APUD	Amine Precursor Uptake and subsequent Décarboxylation
BAF	Biopsie à l'aiguille fine
BFCA	Agent Chélatant Bifonctionnel
BHCG	Gonadotrophine chorionique humaine
CCM	Chromatographie sur couche mince
CgA	Chromogranine A
CNE	Carcinome NeuroEndocrine
CPC	Carcinome à petites cellules
DOTA	Acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique
DPD	DihydroPyrimidine Deshydrogenase
DTPA	Acide diéthylènetriaminepentaacétique
ECL	EnteroChromaffin-Like
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
EPO	Erythropoïétine
FDA	Fluorodopamine
GHRH	Growth Hormon Releasing Factor
GLUT	Glucose transporter
GPCR	Récepteurs Couplés aux Protéines G
HYNIC	Hydrazino (pyridine-3-carboxylic) ou 2- hydrazinonicotinamid
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IRM	Imagerie par résonance magnétique
KI67	antigène marqueur de la prolifération cellulaire détecté par immunohistochimie
LAT1	L-type amino acid transporter 1
MANEC	Mixed Adenocarcinoma Neuroendocrine Carcinoma
mIBG	Méta-iodo-benzylguanidine
MiNEN	Mixed Neuroendocrine-Non-neuroendocrine Neoplasm
MIP	Médical Isotope Project
MVP	Mouvement propre
N-CAM	Neural cell adhesion molecule
NEM-1	Neoplasia Endocrine Multiple type 1.
NET	Norepinephrine transporter

NNE	Néoplasies neuroendocrine
NOC	Phe1-1-Nal3-octreotide
NOTA	1,4,7-triazacyclononane-1,4,7 -acide triacétique
NSE	Neuron Specific Enolase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PLC	Propionyl-L-Carnitine
PRRT	Radiopeptidothérapie
PTH	Parathormone
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SMS	Somatostatine
SMSa	Analogues de la somatostatine
SRIF	Facteur inhibiteur de la libération de la somatotropine
SST	Sous-types des récepteurs de la somatostatine
SSTR	Somatostatin receptors
SZE	Syndrome de Zollinger-Ellison
TATE	Tyr3-octreotate
TDM	Tomodensitométrie
TED	Tumeur endocrine digestive
TEMP-TDM	Tomographie par émission monophotonique
TEP-FDG	Tomographie par émission de positon au fluorodésoxyglucose
TEP/PET	Tomographie par Emission de Positrons
TNE	Tumeur Neuro-Endocrine
TNE GEP:	Tumeur Neuroendocrine Gastro Entero Pancreatique
TNEP-NF	Tumeurs Neuro-Endocrine Non-Fonctionnelle
TNM	Tumor-Node-Métastases
TOC	Tyr3-octreotide
UICC	Union for International Cancer Control
VHL	Von Hippel-Lindau
VIP	Vasoactif Intestinal Peptide
VMAT	Vesicular monoaminetransporter



# **1 INTRODUCTION**

Les tumeurs neuroendocrines sont des tumeurs rares. Elles font partie des Néoplasmes neuroendocrines bien différenciés. Elles dérivent des cellules endodermiques principalement mais également ectodermiques du système endocrinien diffus. Leur prévalence est en nette progression d'année en année en raison de la sensibilité des examens morphologiques et d'une meilleure connaissance des spécificités histopathologiques de ces tumeurs très hétérogènes.

La majorité des tumeurs neuroendocrines sont non sécrétantes et elles sont généralement diagnostiquées à des stades avancés.

La surexpression des récepteurs de la somatostatine à la surface cellulaire dans les tumeurs neuroendocrines bien différenciées peut être exploitée par l'imagerie moléculaire.

Raison pour laquelle, la Médecine Nucléaire joue un rôle angulaire dans la prise en charge multidisciplinaire des TNE tant sur le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique (Staging , monitoring thérapeutique)

Pendant plus de vingt années, l'examen de référence était l'octréoscan marqué à l'indium 111, examen sensible et très spécifique bien établi dans la détection des TNE.

Mais l'avènement d'outils tels que le PET-scan avec les nouveaux traceurs comme le<sup>68</sup>Ga – DOTATATE et le <sup>18</sup>Fluro-Desoxy-Glucose ont changé les paradigmes mais ils restent toutefois d'une distribution inhomogène en Europe et sans recommandation forte pour une utilisation routinière.

## **1.1 Motivation et contexte**

Les Tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs en nette progression en Algérie.

Trop peu de données en Médecine Nucléaire ont évalué ce type de tumeurs car de nouvelles classifications anatomopathologiques ont vu le jour et de nouvelles recommandations dont l'application thérapeutiques PRRT en découlent . Propulsant dorénavant le PET Scan au <sup>68</sup>Gallium comme « Gold standard » dans le bilan d'extension; l'évaluation thérapeutique et la sélection des patients pour la Radiothérapie interne vectorisée [1].

Cependant, le frein économique et la lourdeur logistique et organisationnelle relatives à l'imagerie métabolique et au PET/CT, mais surtout à la non disponibilité et le coût élevé du générateur  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , font que ces nouvelles technologies tardent à voir le jour dans le monde et notamment en Algérie [1].

Un large regain d'intérêt pour les traceurs technétiés, grâce au développement de nouvelles machines SPECT/CT de plus en plus sensibles et performantes, a permis de développer de nouveaux algorithmes mais surtout de nouveaux traceurs pour le SPECT ainsi des composés tel que :  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -[HYNIC, Tyr(3)]octreotide ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TOC) et  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -[HYNIC, Tyr(3), Thr(8)]octreotide ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TATE) représentent deux candidats prometteurs conçus pour remplacer l'octréotide marqué à l'indium 111 non disponible, qui a des caractéristiques de détection moins optimales [2].

## 1.2 Problématique

Les principales questions soulevées dans ce travail sont les suivantes :

### 1. Précision diagnostique :

Quelle est la performance diagnostique absolue et relative du SPECT/CT au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC dans le diagnostic et le suivi post-thérapeutique des tumeurs neuroendocrines (TNE), en comparaison avec les autres modalités d'imagerie telles que la TDM TAP, l'IRM et l'endoscopie (FOGD) ?

2. **Apport dans les TNE d'origine inconnue** : Quelle est la valeur ajoutée de cette technique dans l'exploration des TNE d'origine primitive inconnue.

3. **Quelle est la corrélation entre les résultats scintigraphiques et les données anatomopathologiques** ? Existe-t-il une concordance entre les paramètres prolifératifs (Ki-67, index mitotique) et le degré de fixation en scintigraphie (score krenning)?

### 4. Optimisation du protocole d'acquisition Scintigraphique:

Quel est le protocole le plus approprié pour garantir une qualité d'image optimale, notamment en comparant les acquisitions précoces et tardives et en évaluant l'apport du couplage SPECT/CT ?

À notre connaissance, très peu d'études ont directement abordé la première question. Les travaux disponibles se sont limités à comparer le Tektrotyd avec la scintigraphie aux analogues de la somatostatine marqués à l'indium-111 (octréoscan) , ou encore à confronter l'Octreoscan aux modalités d'imagerie conventionnelle, à la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG, ou aux analogues de la somatostatine marqués au gallium-68 utilisés en TEP/CT.

Ainsi, notre étude présente un caractère original, dans la mesure où, au moment de la mise sur le marché des analogues de la somatostatine marqués au technétium-99m, les radiopharmaceutiques marqués au gallium-68 dédiés à la TEP/CT avaient déjà connu un essor considérable et suscité un engouement croissant dans la pratique clinique et dans le domaine de la recherche clinique, reléguant partiellement l'utilisation du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC au second plan.

Dans cette perspective, la présente étude vise à répondre à ces différentes problématiques d'ordre pratique et contextuelles par une analyse systématique et comparative des performances du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC, en vue de préciser sa place dans la stratégie diagnostique et de suivi des TNE aujourd'hui en Algérie.



## 2 BASES EPIDEMIOLOGIQUES

### 2.1 **Épidémiologie descriptive** [3-5]

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) représentent environ 0,5 % de l'ensemble des cancers. L'incidence brute de ces tumeurs est d'environ 0,2 pour 100 000 habitants par an. Cependant, au cours des trois dernières décennies, cette incidence a progressivement augmenté, passant de 1,9 à 5,2 pour 100 000 personnes par an.

Cette augmentation de l'incidence des TNE est plus rapide que celle observée pour d'autres types de tumeurs affectant les mêmes organes. L'incidence des TNE croît également avec l'âge, atteignant un pic entre 50 et 70 ans. Plusieurs facteurs sont responsables de cette tendance à la hausse, notamment l'amélioration des systèmes de classification, l'essor des techniques de diagnostic, telles que l'augmentation de l'utilisation de l'endoscopie et de l'imagerie moléculaire, ainsi que l'examen histopathologique de ces tumeurs. Ces progrès ont permis une détection plus précoce et plus précise des TNE, contribuant ainsi à l'augmentation apparente de leur incidence.

En raison de l'évolution lente des TNE, leur prévalence suit également une tendance à la hausse. La prévalence annuelle des TNE a été estimée à 35 pour 100 000 habitants.

La majorité des TNE sont diagnostiquées à un stade avancé de la maladie. D'après les données du SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), qui incluent 19 669 cas de TNE, 59,9 % des tumeurs neuroendocrines survenant dans le tractus gastro-intestinal étaient localisées au moment du diagnostic. Les autres stades de la maladie sont moins fréquents : 19,9 % des cas sont diagnostiqués à un stade régional et 15,5 % à un stade métastatique.

Les autres localisations telles que l'œsophage, le foie ou les voies biliaires, sont exceptionnelles.

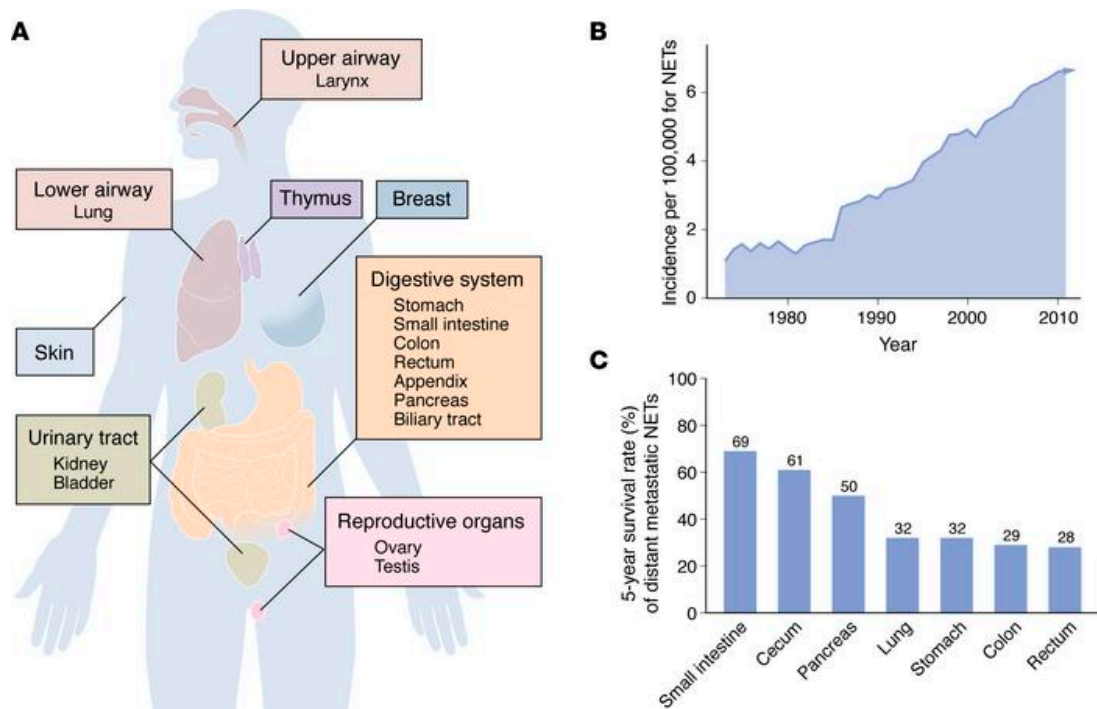


Figure 1: Répartition des sites anatomiques, l'incidence et le taux de survie à 5 ans des tumeurs neuroendocrines aux USA [6]

Les sites les plus fréquents de localisation des TNE sont l'appareil digestif (60-70 % des cas), suivi des poumons (20-30 %), tandis que d'autres régions du corps, telles que la peau, la glande thyroïde, les glandes parathyroïdes ou les glandes surrénales, sont moins souvent touchées (environ 10 % des cas) [7, 8].

En Algérie, on estime qu'entre **60 et 120 nouveaux cas de TNE** sont diagnostiqués chaque année selon la Société Algérienne d'Oncologie Médicale [5]. Ces chiffres restent approximatifs, car les TNE sont souvent sous-diagnostiquées en raison de leur rareté, de leur caractère indolent et de la difficulté diagnostique liée à leur présentation clinique variable.

Les TNE touchent les deux sexes, avec une légère **prédominance féminine** observée dans certaines séries locales [8]. L'âge moyen de survenue se situe entre **40 et 60 ans**, avec des extrêmes plus jeunes rapportés pour les formes appendiculaires.

Les études algériennes confirment que les **TNE restent rares mais sous-estimés** dans le contexte national. Les formes digestives dominent nettement, notamment les **TNE de l'appendice**, souvent bénignes et découvertes fortuitement, et les **TNE pancréatiques**, qui présentent un potentiel métastatique plus marqué.

Les difficultés diagnostiques, le manque de sensibilisation, et la faible accessibilité aux techniques d'imagerie fonctionnelle comme la scintigraphie ou le PET aux analogues de la somatostatine expliquent en partie le **retard diagnostique** observé dans plusieurs séries.

La mise en place d'un **registre national des TNE** et la standardisation des protocoles de diagnostic pourraient permettre une meilleure connaissance de leur incidence réelle et une amélioration de la prise en charge [9].

Sur la base des données disponibles, la **répartition des TNE par localisation** dans les études algériennes peut être résumée comme suit :

Tableau 1: Répartition des TNE selon les localisations en Algérie

<i>Localisation</i>	<i>Fréquence approximative observée</i>	<i>Remarques principales</i>
<i>Appendice</i>	<i>60–70 %</i>	<i>Découverte souvent fortuite post-appendicectomie</i>
<i>Pancréas</i>	<i>10–15 %</i>	<i>Formes souvent métastatiques au diagnostic</i>
<i>Intestin grêle</i>	<i>10–20 %</i>	<i>Localisations fréquentes avec tropisme hépatique</i>
<i>Foie (secondaire)</i>	<i>~10 %</i>	<i>Souvent siège de métastases</i>
<i>Autres (estomac, rectum, sein, peau)</i>	<i>&lt;5 %</i>	<i>Cas isolés</i>

## 2.2 Facteurs de risque et population à risque

Contrairement à d'autres types de tumeurs (par exemple, le tabagisme dans le cancer du poumon), aucun facteur de risque spécifique n'est clairement établi pour les TNE. Un mode de vie sain, incluant une alimentation équilibrée (riche en fruits, légumes et céréales), une activité physique régulière, ainsi que l'absence de surpoids ou de consommation excessive d'alcool et de tabac, peut généralement réduire le risque de formation de tumeurs.

Les TNE ne sont ni « contagieuses », ni héréditaires, à l'exception de certaines formes rares de cancers génétiques, comme la néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM-1), qui peut entraîner la formation de tumeurs des glandes parathyroïdes, de l'hypophyse et du pancréas [10, 11].

### **3 CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE DES TNE**

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) peuvent évoluer de manière très variable, certaines restant asymptomatiques pendant plusieurs années, ce qui rend leur diagnostic souvent fortuit [12, 13]. Leur découverte dépend de divers facteurs, notamment de leur caractère fonctionnel (sécrétant des hormones) ou non [14].

Les circonstances cliniques menant à la suspicion d'une TNE peuvent se regrouper en quatre grandes catégories principales :

#### **3.1 Symptômes évocateurs d'un syndrome tumoral**

Les signes cliniques dépendent du siège et du type de la tumeur, et peuvent inclure des douleurs abdominales, des occlusions, ou des saignements digestifs. Une masse abdominale palpable, des infections respiratoires ou des hémoptysies peuvent également être révélatrices dans le cas des tumeurs bronchiques. Cependant, ces signes restent peu spécifiques et nécessitent des examens complémentaires pour confirmer le diagnostic [11].

#### **3.2 Symptômes liés à la sécrétion hormonale tumorale**

Environ 20 % des TNE sont diagnostiquées en raison des symptômes provoqués par une hypersécrétion hormonale [15]. Les hormones produites varient selon le type tumoral et peuvent entraîner des manifestations polymorphes telles que des diarrhées, des flushs cutanés, des crampes abdominales, ou encore des troubles métaboliques comme l'hypoglycémie ou le diabète [16, 17].

Ces syndromes cliniques sont le reflet des excès hormonaux produits par la tumeur : sérotonine (syndrome carcinoïde), gastrine (syndrome de Zollinger-Ellison), insuline (insulinome), VIP (VIPome), glucagon (glucagonome), ou somatostatine (somatostatinome) [17].

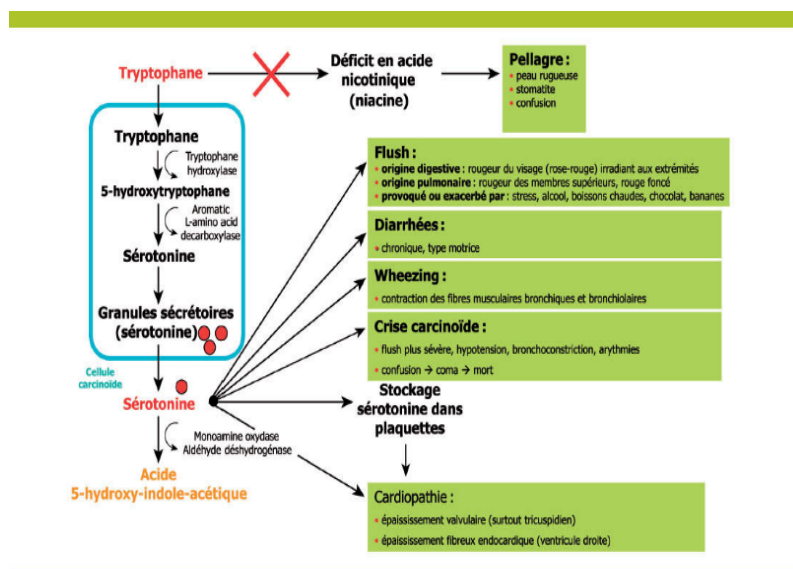


Figure 2: Phénomène sécrétoire des tumeurs carcinoïdes

Tableau 2: Expression clinique par type de tumeur neuroendocrine

	Hormone	Symptômes
<b>Insulinome</b>	Insuline	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoglycémies survenant lors du jeûne ou de l'exercice</li> </ul>
<b>Gastrinome</b>	Gastrine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ulcères duodénaux réfractaires au traitement d'inhibiteur de la pompe à protons</li> <li>Diarrhées sécrétoires</li> <li>30% dans le contexte d'un MEN1</li> </ul>
<b>VIPome</b>	VIP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diarrhées sécrétoires sévères</li> <li>Hypokaliémie</li> <li>Hypovolémie</li> <li>Achlorhydrie</li> </ul>
<b>Glucagonome</b>	Glucagon	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erythème nécrolytique migrant</li> <li>Intolérance au glucose ou un diabète</li> <li>Thrombose veineuse profonde</li> <li>Dépression</li> <li>20% sont liés au MEN1</li> </ul>
<b>Somatostatine</b>	Somatostatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diabète</li> <li>Cholélithiase</li> <li>Stéatorrhée</li> <li>Achlorhydrie</li> </ul>

Une tumeur neuroendocrine (TNE) peut être découverte de manière fortuite. Elle peut être identifiée lors d'un examen d'imagerie (radiographie standard, scanner, échographie), au cours d'une intervention chirurgicale réalisée pour une pathologie distincte (par exemple, une appendicite), ou lors d'une procédure endoscopique (comme une gastroscopie ou une coloscopie) [18, 19].

## **4 CLASSIFICATION CLINIQUE ET BIOMARQUEURS**

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des néoplasmes qui présentent une grande diversité, tant en termes de localisation que de caractéristiques cliniques et biologiques. Leur classification peut être abordée selon plusieurs critères distincts, parmi lesquels figurent leur siège, leur activité hormonale et leurs caractéristiques histologiques [20, 21].

### **4.1 Sécrétions hormonales**

Certaines TNE sont dites *fonctionnelles* en raison de leur capacité à produire des hormones en excès, ce qui peut entraîner des symptômes cliniques spécifiques ressentis par le patient [21, 22]. Les hormones sécrétées par ces tumeurs incluent principalement la sérotonine, mais également des substances plus rares telles que l'insuline, la gastrine, le glucagon, la somatostatine ou le VIP [23, 24].

### **4.2 Siège des tumeurs**

Les TNE se développent préférentiellement dans certains organes spécifiques. Les localisations les plus fréquentes concernent le tractus gastro-entéro-pancréatique (intestin grêle, estomac, rectum, pancréas) ainsi que le poumon et l'appendice.

### **4.3 Caractéristiques histologiques**

L'examen anatomopathologique reste la base du diagnostic et de la classification. Selon la différenciation cellulaire, on distingue :

- les **tumeurs bien différenciées**, souvent à évolution lente et associées à un meilleur pronostic,
- et les **tumeurs peu différenciées**, également appelées *carcinomes neuroendocrines*, de comportement beaucoup plus agressif et à potentiel métastatique élevé [25].

## 4.4 Selon le mode sécrétoire

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) se divisent en deux grandes catégories selon leur activité hormonale [17, 26].

### 4.4.1 TNE fonctionnelles

Ces tumeurs produisent de manière anormale une grande quantité d'hormones ou de peptides, provoquant des symptômes cliniques spécifiques. L'ensemble des manifestations causées par cette sécrétion excessive est désigné sous le terme de *syndrome carcinoïde* [17]. Sur le plan biologique, cela se traduit par une élévation de la concentration sanguine en sérotonine et par la présence d'une quantité anormalement élevée d'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) dans les urines, produit de dégradation de la sérotonine [11].

Lorsque l'étiologie du syndrome carcinoïde est liée à la présence d'une TNE, celle-ci est désignée comme une *tumeur carcinoïde*, souvent localisée dans le tractus gastro-intestinal et les poumons [15, 18].

### 4.4.2 TNE non fonctionnelles

Ces tumeurs peuvent sécréter des hormones, mais sans provoquer de symptômes cliniques évidents [27]. Elles représentent une proportion importante des TNE découvertes de manière fortuite ou au stade métastatique [28].

### 4.4.3 TNE pulmonaires fonctionnellement actives

Étant donné que les TNE pulmonaires proviennent également de cellules endocriniennes, elles sont capables de sécréter des hormones. Cependant, seulement environ 5 % d'entre elles produisent une quantité suffisante d'hormones pour induire des manifestations cliniques [17].

Les hormones les plus souvent impliquées sont :

1. **La sérotonine**, pouvant conduire au *syndrome carcinoïde* [29] ;
2. **L'hormone corticotrope (ACTH)**, à l'origine du *syndrome de Cushing* par production non régulée de cortisol [29] ;

3. **L'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH)**, responsable d'une *acromégalie* secondaire à une stimulation excessive de l'hypophyse [26].

Le *syndrome carcinoïde* est généralement dû à des tumeurs malignes sécrétantes d'amines et de peptides (principalement la sérotonine, l'histamine, les kinines et les prostaglandines) qui se développent à partir de cellules neuroendocrines, le plus souvent situées dans l'iléon, mais pouvant également provenir d'autres localisations comme l'appendice, le rectum, le pancréas ou les bronches [15].

Il se manifeste classiquement par une diarrhée motrice, un *flush* paroxystique vasomoteur, un bronchospasme, une hypotension artérielle et parfois une atteinte cardiaque droite, corrélée à l'hypersécrétion de sérotonine [17].



*Figure 3: A: Patient présentant les signes typiques d'un flush (rougeur faciale) ; B: Erythème Nérotique de la région sacrée ; C: Glossite chez un patient atteint d'un Glucagonome*

Les carcinoïdes sécrétant de la sérotonine sont suspectés du fait de leur symptomatologie clinique. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'une augmentation de l'excrétion urinaire du métabolite de la sérotonine, l'acide 5-HIAA. Pour éviter les faux positifs, la mesure est pratiquée, après arrêt de tout apport alimentaire de sérotonine (bananes, tomates, prunes, avocats, ananas, aubergines, noix) pendant 3 jours. Certains médicaments, parmi lesquels la guaifénésine, le méthocarbamol et les phénothiazines perturbent également le dosage et doivent être interrompus de manière transitoire avant l'examen complémentaire. Au 3e jour, les urines de 24 heures sont recueillies en vue du dosage. L'excrétion normale de 5-

HIAA est  $< 10$  mg/jour ( $< 52$  micromoles/jour) ; en cas de syndrome carcinoïde, l'excrétion est habituellement  $> 50$  mg/jour ( $> 260$  micromoles/jour) [[15]].

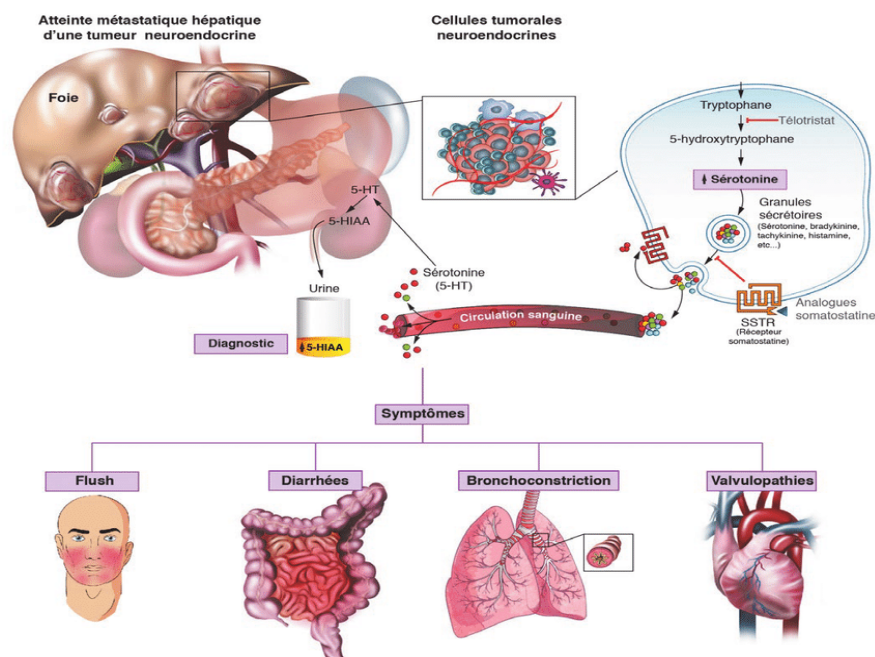


Figure 4: Le syndrome gastro-entéro-pancréatique ou TNE-GEP

## 4.5 Selon la localisation [30]

La répartition des TNE selon leur localisation est la suivante : 70% des TNE sont digestives (dont 28% dans l'iléon, moins de 10% dans le côlon, 20 à 25% dans le rectum, 19% dans l'appendice, 8% dans le pancréas, 9% dans l'estomac, et moins de 1% dans l'œsophage, ces dernières étant souvent peu différenciées), et 25% sont thoraciques.

Les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) sont généralement diagnostiquées entre 50 et 60 ans, mais leur détection peut être complexe, surtout si elles sont asymptomatiques, ce qui est fréquemment le cas. Dans ces situations, elles sont souvent découvertes de manière fortuite, lors d'une intervention chirurgicale pour une autre pathologie (par exemple, une appendicite).

### 4.5.1 TNE de l'intestin grêle [30]

Les tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle sont généralement de petite taille et évoluent de manière relativement lente, ce qui explique souvent le retard du diagnostic. Dans la majorité des cas, c'est une méésentérite rétractile ou un rare syndrome carcinoïde qui suscitent des suspicions. Le diagnostic repose sur des

examens biologiques, morphologiques, et est confirmé par l'analyse anatomopathologique.

Environ 42 % des tumeurs endocrines se développent dans l'intestin grêle, principalement dans l'iléon terminal, près de la valvule. Ces tumeurs mesurent souvent moins de 1 cm et, dans environ 30 % des cas, sont multiples. Généralement bien différenciées, ces tumeurs endocrines sont capables de produire de la sérotonine, ce qui les fait souvent désigner sous le terme historique de "tumeurs carcinoïdes". Lors du diagnostic, environ deux tiers des patients présentent des métastases, souvent au niveau des ganglions lymphatiques et/ou du foie.

#### **4.5.2 Tumeurs neuroendocrines appendiculaires [26, 31]**

Les carcinoïdes appendiculaires sont souvent détectées de manière fortuite, généralement lors de l'examen histopathologique post-opératoire après appendicectomie, étant initialement suspectées en raison d'un tableau clinique d'appendicite aiguë lié à une obstruction de la lumière appendiculaire. Au moment du diagnostic, les patients peuvent présenter des métastases ganglionnaires dans 85 % des cas, ainsi que des métastases à distance dans 34 %. Une prédominance féminine notable est observée.

#### **4.5.3 Tumeurs neuroendocrines colorectales [32, 33]**

Les tumeurs neuroendocrines colorectales sont généralement découvertes de manière fortuite, souvent lors de la détection de symptômes digestifs non spécifiques (tels que des rectorragies) ou par coloscopie de dépistage. Environ 50 % des cas sont asymptomatiques et dans 70 % des cas, ces tumeurs mesurent moins de 0,5 cm. Lors du diagnostic, des métastases ganglionnaires sont observées dans 47 % des cas et des métastases à distance dans 18 %. Elles sont classées en deux types histopathologiques : les carcinomes à petites cellules et les carcinomes modérément différenciés.

#### **4.5.4 Tumeurs neuroendocrines gastriques [34-36]**

Les tumeurs neuroendocrines gastriques, longtemps considérées comme rares, représentent désormais environ 25 % de toutes les tumeurs neuroendocrines du tractus digestif, bien qu'elles n'en constituent que 10 % des tumeurs malignes. Ces

tumeurs forment un groupe hétérogène, dominé par celles dérivées des cellules dites enterochromaffin-like (ECL), qui sont des cellules endocrines spécialisées dans la sécrétion de l'histamine et situées dans la muqueuse fundique, au sein des glandes profondes. La majorité de ces tumeurs se développe dans un contexte d'hypergastrinémie, soit secondaire à une achlorhydrie résultant d'une gastrite chronique atrophique (notamment dans la maladie de Biermer), soit primaire en raison d'une sécrétion anormale de gastrine par un gastrinome, dans le cadre du syndrome de Zollinger-Ellison. Les tumeurs ECL peuvent parfois être sporadiques, présentant des caractéristiques similaires aux rares tumeurs neuroendocrines gastriques non-ECL.

Les tumeurs ECL sont classées en trois types :

- Type I (70-80 % des cas) : survenant dans un contexte d'hypergastrinémie secondaire,
- Type II (environ 5 %) : associées à une hypergastrinémie primaire,
- Type III (15-20 %) : sporadiques.

Le type de tumeur détermine le pronostic et la prise en charge thérapeutique. Le diagnostic repose sur l'examen endoscopique et l'évaluation de la muqueuse gastrique environnante. Des lésions multiples localisées dans la muqueuse fundique, dans le cadre d'une gastrite chronique atrophique, suggèrent une tumeur de type I.

#### **4.5.5 Tumeurs neuroendocrines pancréatiques [37-39]**

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) sont des néoplasmes rares, mais leur incidence semble être en augmentation. Elles sont associées à un taux élevé de métastases (50 %), principalement hépatiques, mais en raison de leur croissance relativement lente, elles présentent des taux de survie prolongée (environ 50 % à 5 ans). La majorité des TNEP sont sporadiques et souvent diagnostiquées de manière fortuite ou lors de la manifestation de symptômes cliniques aspécifiques liés aux localisations tumorales. Ces tumeurs dérivent des cellules des îlots de Langerhans dans le pancréas, qui sont des cellules endocrines produisant diverses hormones, telles que l'insuline (cellules B), le glucagon (cellules A) et la somatostatine (cellules D). Les îlots de Langerhans sont responsables de la fonction endocrinienne du

pancréas. Chaque îlot contient alpha, et de delta cellules les bêtas, qui sont responsables de la sécrétion de l'insuline et des hormones. Elles sont bien différenciées, constituées de cellules qui ont une apparence et un comportement à peu près semblables à ceux des cellules normales. Elles ont tendance à être des tumeurs indolentes qui se développent lentement.

#### **4.5.5.1 TNE pancréatiques non fonctionnelles [39-41]**

Ces TNE pancréatiques synthétisent fréquemment plus d'un peptide, mais elles ne produisent pas de syndrome clinique spécifique, en raison d'une sécrétion insuffisante ou non biologiquement active. Elles sont alors découvertes fortuitement ou à l'occasion de symptômes liés à la masse tumorale, à l'invasion des structures adjacentes ou à des métastases. Ces symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, une perte de poids, une anorexie, des nausées, ou un ictère. Les patients peuvent également présenter une masse palpable. Historiquement, Les TNEP-NF se sont présentées tardivement dans l'évolution de la maladie, 70 % d'entre elles ayant une taille supérieure à 5 cm et plus de 60% présentent des métastases hépatiques synchrones. Leur caractère hyper vasculaire à l'CTDM fait suspecter leur nature endocrine, confirmée par la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. Elles sont malignes dans 30 à 50 % des cas, et se caractérisent généralement par une évolution relativement lente avec des taux de survie spontanée ou après exérèse largement supérieurs aux adénocarcinomes pancréatiques.

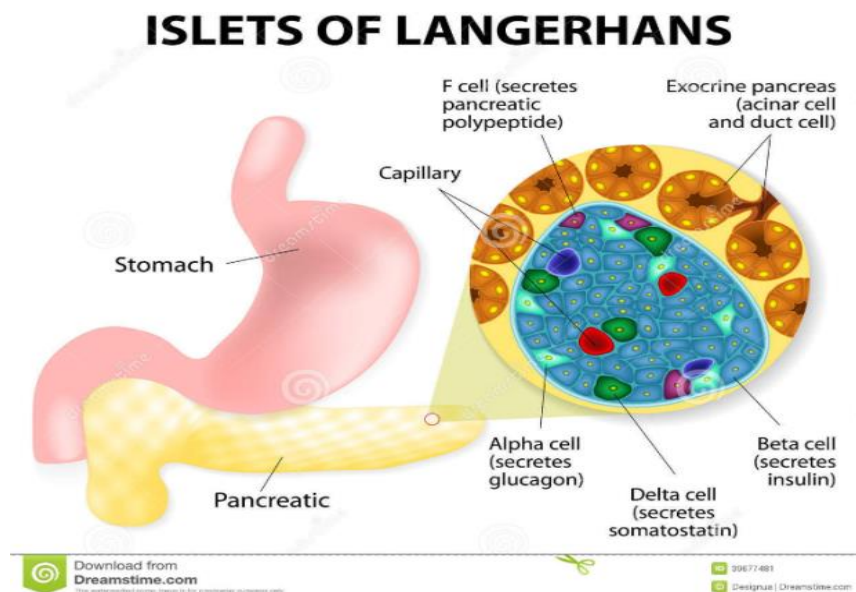


Figure 5: Ilots de Langerhans

#### 4.5.5.2 TNE pancréatiques fonctionnelles

Moins de 20 % des TNEP sont fonctionnelles et sont responsables de symptômes liés à l'hypersécrétion d'une hormone devant être traités en priorité. Les différents syndromes sécrétoires seront traités dans le chapitre clinique.

### 4.6 Classification selon la différenciation [42-44]

La classification des tumeurs neuroendocrines (TNE) a considérablement évolué au cours des trois dernières décennies afin d'affiner le pronostic et d'optimiser les stratégies thérapeutiques.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) classe actuellement les TNE en se basant sur deux critères fondamentaux : **la différenciation tumorale** et **le grade histologique**.

#### 4.6.1 Différenciation tumorale [25, 45, 46]

La différenciation reflète la ressemblance morphologique de la tumeur avec le tissu d'origine.

- Les **tumeurs bien différenciées** présentent une architecture organisée, une croissance lente et un meilleur pronostic. Elles correspondent aux TNE de grade 1, 2 et 3 (G1, G2, G3).

- Les **tumeurs peu différenciées** ou carcinomes neuroendocriniens (NEC) se caractérisent par une architecture désorganisée, une agressivité élevée et un pronostic défavorable. Elles sont classées systématiquement en haut grade (G3) et nécessitent des traitements systémiques intensifs, principalement la chimiothérapie à base de sels de platine

#### **4.6.2 Grade tumoral [25, 45, 46]**

Le grade est défini par le potentiel prolifératif de la tumeur et repose sur deux paramètres essentiels :

- **L'index mitotique**, correspondant au nombre de mitoses pour 10 champs au fort grossissement.
- **Le pourcentage de cellules exprimant Ki-67**, un marqueur immuno-histochimique de la prolifération cellulaire.

#### **4.7 Classification embryologique des TNE selon Williams et Sandler [47, 48]**

La classification des tumeurs neuroendocrines (TNE) peut être réalisée en fonction de leur origine embryologique, comme proposé par **Williams et Sandler** . Cette approche repose sur le fait que les cellules neuroendocrines sont issues de différents segments de l'intestin primitif, ce qui influence leur localisation anatomique et certaines caractéristiques cliniques et biologiques. Trois groupes principaux sont définis :

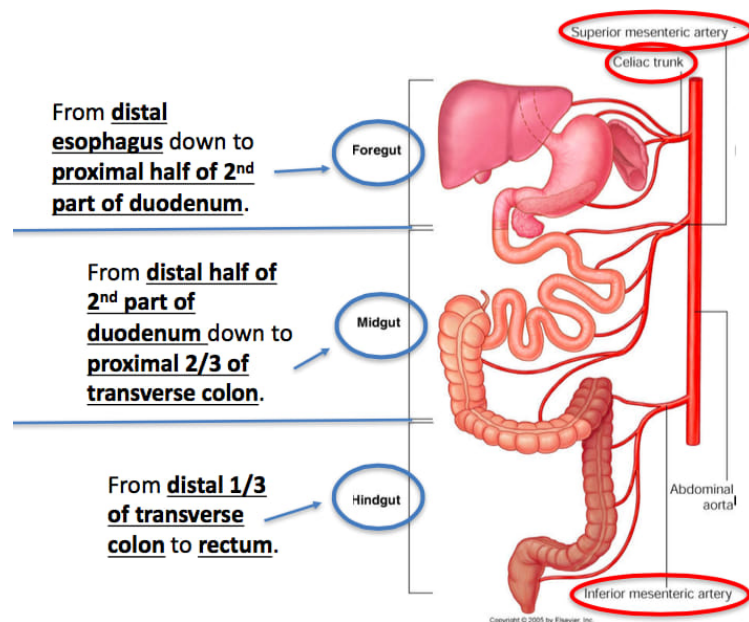


Figure 6: Classification embryologique des NEN

#### 4.7.1 TNE dérivées de l'intestin antérieur (*foregut*)

Elles comprennent les TNE développées à partir de structures situées en amont du ligament de Treitz, incluant :

- les TNE œsophagiennes,
- les TNE gastriques,
- les TNE duodénales et jéjunales hautes,
- les TNE pancréatiques,
- les TNE de l'appareil respiratoire (bronchiques et pulmonaires),
- les TNE thymiques.

#### 4.7.2 TNE dérivées de l'intestin moyen (*midgut*) [49]

Ce groupe regroupe les TNE issues du jéjunum distal, de l'iléon et des structures dérivées de l'intestin moyen embryologique :

- les TNE jéjunales basses et iléales,
- les TNE cæcales,
- les TNE appendiculaires.

Ces tumeurs sont souvent associées à des syndromes carcinoïdes, avec sécrétion de sérotonine et métastases hépatiques fréquentes.

#### **4.7.3 TNE dérivées de l'intestin postérieur (*hindgut*) [44, 50]**

Ce dernier groupe inclut les tumeurs issues du côlon distal et du rectum :

- les TNE coliques,
- les TNE rectales.

Ces tumeurs sont généralement moins sécrétantes et souvent découvertes de manière fortuite lors d'examens endoscopiques. Leur agressivité varie selon la taille et le grade histologique



## **5 CLASSIFICATIONS TNM ET OMS DES TUMEURS NEUROENDOCRINES (TNE)**

### **5.1 Classification TNM (UICC 2017, 8<sup>e</sup> édition) [51-53]**

La classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) proposée par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) en 2017 permet de définir le stade anatomoclinique des TNE en fonction de la taille tumorale, de l'extension locale, de l'atteinte ganglionnaire et des métastases à distance. ( tableau en ANNEXE I)

La **stade TNM** est déterminant pour la prise en charge thérapeutique et le pronostic des TNE. Les stades précoces (I-II) sont généralement traités chirurgicalement, tandis que les stades avancés (III-IV) nécessitent des approches multimodales (thérapies ciblées, analogues de la somatostatine, PRRT, chimiothérapie).

### **5.2 Classification histopronostique OMS (2019)[25, 34, 54]**

La classification OMS repose sur la **différenciation tumorale**, l'**index mitotique** et l'**index de prolifération Ki-67**. Ces paramètres permettent de distinguer les tumeurs bien différenciées des carcinomes neuroendocriniens peu différenciés (NEC).

*Tableau 3: Classification OMS 2019 des Néoplasies Neuroendocrines (adapté de WHO 2019)*

<b>Classification</b>	<b>Cell morphology</b>	<b>Ki67 proliferative index</b>	<b>Mitotic count</b>
NET G1	Well-differentiated	< 3%	< 2
NET G2		3%-20%	2-20
NET G3		> 20%	> 20
NEC G3	Poorly-differentiated	> 20%	> 20
Small-cell type			
Large-cell type			
MiNEN	Well- or poorly-differentiated	NA	NA

Abbreviations: MiNEN, mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm; NEC, neuroendocrine carcinoma; NET, neuroendocrine tumor.

### **5.3 Principales évolutions OMS 2019 [10, 34]**

Distinction claire entre **TNE G3 bien différenciées** et **CNE G3 peu différenciés**, avec implications pronostiques et thérapeutiques majeures. Introduction officielle des **MiNEN**, remplaçant les anciennes tumeurs mixtes adéno-endocrines (MANEC)

Tableau 4: Classification OMS des TNE 2022 adaptée et modifiée

Classification 2022 des Néoplasies Neuroendocrines selon l'OMS. Adapté et modifié d'après (WHO Classification of Tumours. 2019; Rindi et al. 2022)

	Ki-67*	Indice mitotique**
Grade 1 (G1)	< 3%	< 2
Grade 2 (G2)	3% - 20%	2 - 20
Grade 3 (G3)	> 20%	> 20
	Grade	Différenciation
TNE G1	G1	Bien différencié
TNE G2	G2	Bien différencié
TNE G3	G3	Bien différencié
CNE***	G3	Peu différencié, à grandes ou petites cellules
<b>MINEN</b>		Néoplasie mixte neuroendocrine - non neuroendocrine

CNE, carcinome neuroendocrine ; TNE, tumeur neuroendocrine. \* L'index de prolifération Ki-67 est déterminé par comptage d'au moins 500 cellules dans les régions de plus fort marquage (hot-spots) pour les biopsies et 2000 cellules pour les pièces opératoires. \*\* L'indice mitotique doit être exprimé comme le nombre de mitoses par 2 mm<sup>2</sup> (équivalent à 10 champs à fort grossissement à x40), déterminé par le comptage de 50 champs de 0,2 mm<sup>2</sup> (soit une aire totale 10 mm<sup>2</sup>). Le grade final est basé sur celui des deux indices de prolifération classant la lésion dans la catégorie de plus haut grade. \*\*\* Les CNE sont considérés comme de haut grade (G3) par définition.

### 5.3.1 Critères de prolifération et méthode d'évaluation

- **Index Ki-67** : déterminé par le comptage d'au moins 500 cellules dans les zones les plus marquées (hot-spots).
- **Indice mitotique** : exprimé en nombre de mitoses par **2 mm<sup>2</sup>** (équivalent à 10 champs à fort grossissement x40). Le comptage s'effectue sur 50 champs (0,2 mm<sup>2</sup> chacun), soit une surface totale de 10 mm<sup>2</sup>.
- Le **grade final est basé sur le paramètre le plus élevé** entre le Ki-67 et l'indice mitotique [55].

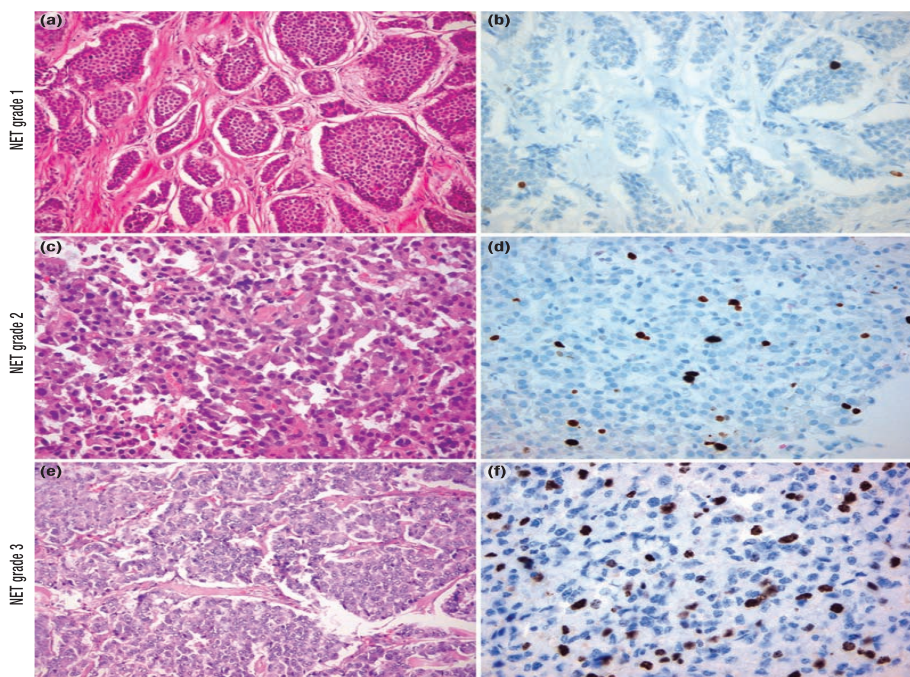


Figure 7: Aspect histopathologique et IHC des Tumeurs Neuroendocrines

### 5.3.2 Importance clinique des classifications [10, 34]

La **classification TNM** évalue le **stade anatomique**, tandis que la **classification OMS** définit le **grade biologique** et l'agressivité tumorale. La combinaison des deux est indispensable pour :

- **Prédire le pronostic** : TNE G1/T1N0M0 → survie élevée vs CNE G3/M1 → survie médiane réduite.
- Orienter le traitement :
  - o **TNE bien différenciées** → chirurgie ± analogues de la somatostatine, PRRT.
  - o **NEC peu différenciés** → chimiothérapie systémique à base de platine .
  - o Marqueurs morphologiques et ultrastructuraux

### 5.3.3 Étude histopathologique et immunohistochimique [56, 57]

Repose sur la classification OMS qui repose sur :

- Différenciation histologique.
- Index mitotique (mitoses pour 2 mm<sup>2</sup>).

## Chapitre 5: Classifications TNM & OMS des tumeurs neuroendocrines (TNE)

- Index Ki-67 (immunohistochimie, analyse de 500 à 2000 cellules tumorales, avec précision sur la méthode et le mode de lecture) [58]

Les TNE sont classées en trois grades :

- **G1** : Ki-67 < 3 % et < 2 mitoses/2 mm<sup>2</sup>.
- **G2** : Ki-67 entre 3-20 %, 2-20 mitoses/2 mm<sup>2</sup>.
- **G3** : Ki-67 > 20 %, > 20 mitoses/2 mm<sup>2</sup>.

Tableau 5: les TNE selon le grade tumoral

Grades	Caractéristiques histologiques	Désignation
Bas	< 2 mitoses/10 champs et < 3% Ki67+	TNE de grade 1 (G1)
Intermédiaire	2-20 mitoses/10 champs et 3-20% Ki67+	TNE de grade 2 (G2)
Haut	> 20 mitoses/10 champs et > 20% Ki67+	TNE de grade 3 (G3) • Carcinome à petites cellules • Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Les carcinomes neuroendocriniens (CNE) sont systématiquement classés G3, avec un index Ki-67 généralement > 55 % .

Pour les tumeurs neuroendocrines bien différenciées, la stadification suit les recommandations spécifiques au site primitif (tube digestif, pancréas), selon les systèmes TNM/UICC et ENETS. Pour les carcinomes neuroendocriniens (CNE) peu différenciés du tube digestif, du pancréas et des poumons, la stadification correspond à celle des carcinomes exocrines de même localisation .( compte rendu anatomopathologique est en ANNEXE III)

### 5.4 Arguments diagnostiques [58, 59]

- **Histologiques** : distinction entre TNE bien différenciée (NET G1-G3) et CNE peu différencié (petites ou grandes cellules) .

- **Immunohistochimiques** : expression des marqueurs neuroendocrines spécifiques tels que la chromogranine A et la synaptophysine. L'expression du CD56 peut être associée aux formes agressives .

## **5.5 Autres paramètres indispensables [60]**

- Nombre de ganglions examinés et nombre de ganglions métastatiques.
- Mention explicite du système TNM utilisé.
- Extension locale : invasion des organes adjacents.
- État des marges chirurgicales

## **5.6 Facteurs histopronostiques supplémentaires [61]**

- Présence d'embolies vasculaires, envahissement périnerveux.
- En cas d'atteinte appendiculaire : extension au méso-appendice et profondeur d'infiltration.
- Distance tumorale par rapport à la base de résection.

## **5.7 Marqueurs biologiques [62, 63]**

### **5.7.1 Marqueurs biologiques généraux**

Les TNE gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) produisent et libèrent diverses substances mesurables dans le sang ou les urines. Les principaux marqueurs biologiques incluent :

- **Chromogranine A (CgA)**
- **5-HIAA urinaire sur 24 heures**
- **Pancréastatine**
- **Neurokinine A**
- **Énolase spécifique des neurones (NSE)**
- **Polypeptide pancréatique**
- **Préprogastrine**
- **Sérotinine**

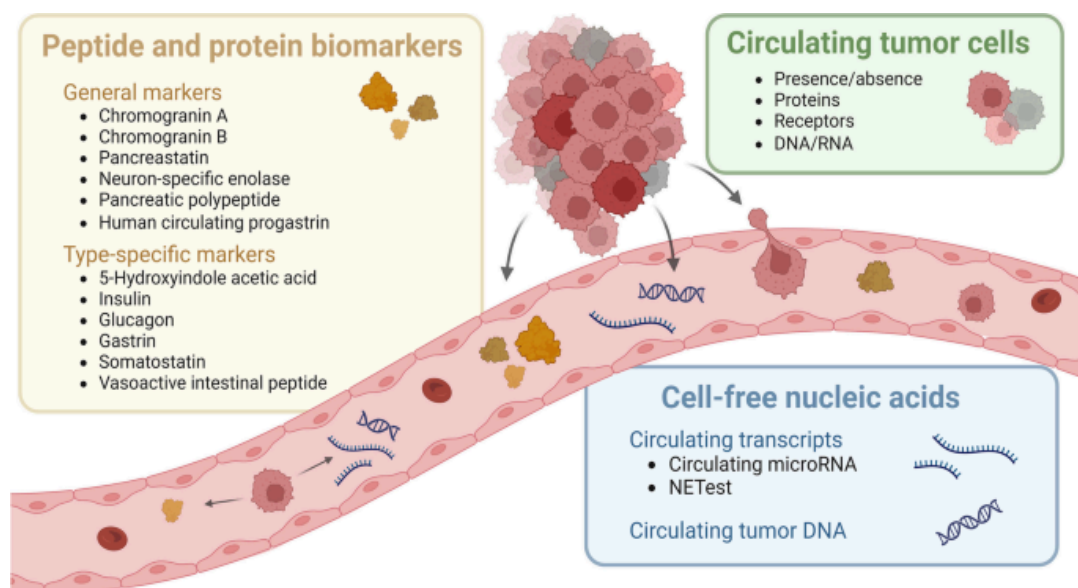


Figure 8: Biomarkers et peptides circulants produits par les TNE

- **Chromogranine A plasmatique [64, 65]**

La CgA est une glycoprotéine hydrosoluble appartenant à la famille des granines, comprenant également les chromogranines B et C. Elle est stockée dans les vésicules sécrétoires des cellules neuroendocrines et peut être clivée en peptides biologiquement actifs tels que la **pancréastatine** et la **vasostatine**.

Son expression ubiquitaire en fait un marqueur général des TNE, détectable dans :

- L'hypophyse (hors cellules lactotropes)
- La thyroïde et les parathyroïdes
- Le tractus digestif
- Le pancréas endocrine
- Les glandes surrénales et les paraganglions
- Les tissus mammaires et prostatiques

En revanche, elle est absente dans les muscles, le foie et le tissu adipeux .

La CgA est considérée comme le **marqueur biochimique le plus performant** pour le diagnostic des TNE. Sa sensibilité varie selon l'extension tumorale :

- **Formes métastatiques : 70–100 %**
- **Formes localisées : 10–50 %**

Sa spécificité atteint environ **95 %** lorsque son taux dépasse deux fois la normale ( $\geq 2N$ ), ce qui la rend plus fiable que le dosage de l'énolase spécifique des neurones (NSE)

- **La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT)** [66-68]

Elle est principalement synthétisée par les cellules entérochromaffines du tractus gastro-intestinal. Après sa libération, elle est métabolisée en **acide 5-hydroxy-indolacétique (5-HIAA)**, principal métabolite excrété dans les urines .

L'hypersécrétion de sérotonine est un marqueur clé du **syndrome carcinoïde**.

Le dosage urinaire du **5-HIAA** présente une sensibilité de **50 à 70 %** et une spécificité de **90 à 100 %** pour le diagnostic des tumeurs neuroendocrines (TNE) de l'intestin grêle et du côlon droit . Sa précision diagnostique est augmentée en présence de métastases et/ou de tumeurs fonctionnelles.

- **Valeurs normales** : < 10 mg/jour (< 52  $\mu\text{mol}$ /jour)
- **Valeurs évocatrices d'un syndrome carcinoïde** : > 50 mg/jour (> 260  $\mu\text{mol}$ /jour) .

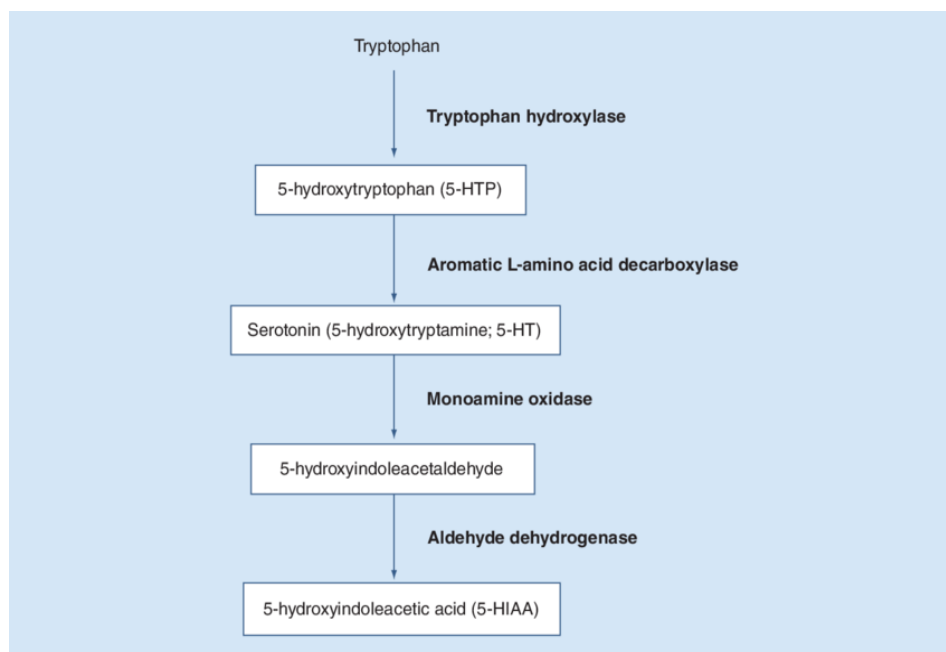


Figure 9: Synthèse de la sérotonine et 5HIAA

### 5.7.2 Marqueurs Spécifiques des Tumeurs Neuroendocrines Fonctionnelles [69-72]

Le **NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)** est un biomarqueur utile dans le dépistage et la surveillance de la **cardiopathie carcinoïde**, complication fréquente des tumeurs neuroendocrines (TNE) sécrétant de la sérotonine . Une élévation significative du NT-proBNP est fortement corrélée à la sévérité de l'atteinte valvulaire et au pronostic cardiovasculaire . Ce dosage est recommandé par les guidelines ENETS chez les patients présentant un **syndrome carcinoïde** avec suspicion d'atteinte cardiaque . Il peut également guider l'indication d'une échocardiographie pour évaluer la fibrose valvulaire .

### 5.7.3 Marqueurs Biologiques des TNE Fonctionnelles [73, 74]

Les TNE fonctionnelles sont caractérisées par la sécrétion excessive d'hormones ou de peptides biologiquement actifs responsables de syndromes cliniques spécifiques . Les principaux marqueurs incluent :

- **Insuline** : diagnostic d'**insulinome**.
- **Gastrine** : identification du **syndrome de Zollinger-Ellison (SZE)**.
- **VIP (Vasoactive Intestinal Peptide)** : diagnostic du **VIPome**.
- **Glucagon** : mise en évidence d'un **glucagonome**.
- **Peptide C et pro-insuline** : utilisés dans le cadre des hypoglycémies endogènes
- Dosage des Hormones dans les TNE Duodéno-Pancréatiques Fonctionnelles [75-78]

Le dosage hormonal doit être réalisé **uniquement en cas de suspicion clinique** de syndrome sécrétoire . Certains diagnostics nécessitent des tests dynamiques spécifiques :

- **Syndrome de Zollinger-Ellison (SZE)** :

Le **test à la sécrétine** est l'examen de référence pour confirmer une hypergastrinémie inappropriée.

- **Insulinome** :

Le diagnostic repose sur la **triade de Whipple** et la confirmation biologique par une **hypoglycémie (<0,45 g/L)** associée à une **hyperinsulinémie inappropriée**, une élévation concomitante du **peptide C** et de la **pro-insuline**.

- **Syndrome de Cushing d'origine neuroendocrine :**

Il est évalué par la mesure du **cortisol libre urinaire (CLU)** sur 24 heures, associée au **test de suppression à la dexaméthasone** à faible dose .

- **Dosages Spécifiques selon la Pathologie [79-83]**
  - **Paragangliomes et Phéochromocytomes :** le **dosage des méthaneprines urinaires ou plasmatiques** est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic.
  - **Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) :** le **dosage de la calcitonine** constitue un marqueur diagnostique et pronostique majeur .
  - **TNE dérivées de l'intestin primitif antérieur** (larynx, thymus, trachée) : le **dosage de la sous-unité alpha de la  $\beta$ -HCG** peut être indiqué.

## **5.8 Recherche d'une Prédisposition oncogénétique**

Environ 5 % des TNE duodéno-pancréatiques s'inscrivent dans le cadre d'un syndrome de prédisposition héréditaire.

### **5.8.1 Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1) [84, 85]**

- La NEM1 est le plus fréquent des syndromes de prédisposition génétique aux TNE. Les TNE duodéno-pancréatiques ont une incidence cumulée d'environ 90% (6% à 20 ans et 60% à 50 ans) (Données de la cohorte GTE/AFCE (228)).
- Les TNE duodéno-pancréatiques liées à la NEM1 sont fréquemment multiples et fonctionnelles (environ 40% des cas), le plus souvent des gastrinomes ou plus rarement des insulinomes. A l'inverse, la probabilité de NEM1 est d'environ 25% chez un patient présentant un gastrinome, et environ 5-10% chez un patient présentant un insulinome, un VIPome ou un glucagonome.

### 5.8.2 Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)[86, 87]

- Les TNE pancréatiques ont une incidence cumulée d'environ 15% et sont associées à de multiples lésions kystiques bénignes consistant en des kystes simples (80% des patients VHL) et/ou des cystadénomes séreux (25%), parfois microkystiques pseudosolides
- Elles sont généralement multiples et presque toujours non fonctionnelles. Elles sont de meilleur pronostic que les TNE pancréatiques sporadiques

*Tableau 6: Principaux syndromes oncogénétiques prédisposant aux TNE pancréatiques*

**Tableau 1 : Principaux syndromes oncogénétiques prédisposant aux tumeurs neuroendocrines pancréatiques (adapté d'après la réf. [22])**

Syndrome	Prévalence (pour 100 000)	Protéine mutée (localisation du gène)	Fréquence des TNEP	Atteintes associées fréquentes (≥ 50 %)
Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)	4-10	Ménine (11q13)	70-90 %	Hyperparathyroïdie (99 %), tumeurs bénignes cutanées (60 %), adénomes antéhypophysaires (50 %)
Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)	2-3	VHL (3p25)	12-17 %	Kystes pancréatiques (80 %), hémangioblastomes du névraxe (80 %) et rétinien (50 %), carcinomes et kystes rénaux (50 %)
Neurofibromatose de type 1 (NF1)	20	Neurofibromine (17q11.2)	0-10 %	Taches café au lait (100 %), neurofibromes cutanés (100 %), hamartomes de l'iris (95 %)
Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	8-10	TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13)	< 5 %	Taches hypomélaniques (90 %), tumeurs cérébrales (90 %) et rétiniennes (50 %), angiomes faciaux (75 %), lipomes rénaux (80 %)

### 5.8.3 Autres syndromes de prédisposition héréditaire plus rares [88, 89]

- La Neurofibromatose de type 1 (NF1), dont les atteintes les plus fréquentes sont des taches café au lait, des lentigines axillaires/inguinales, des neurofibromes cutanés multiples, des nodules de Lisch (hamartomes de l'iris), des gliomes optiques et des anomalies musculosquelettiques
- La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), dont les atteintes les plus fréquentes sont cutanées (taches achromiques, angiofibromes), cérébrales (tubers, astrocytomes, épilepsie), cognitives (retard mental), rénales (angiomyolipomes) et rétiniennes (hamartomes). Des TNE pancréatiques sont possibles dans 5% des cas

Des cas de TNE pancréatiques ont été décrits en association avec des mutations germinales de BRCA2 ou BRCA1.

## **6 APPROCHE DIAGNOSTIQUE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES**

### **6.1 Approche diagnostique**

L'approche diagnostique des TNE repose sur plusieurs étapes clés [66, 69, 90, 91] :

- **Évaluation clinique** : recueil détaillé des antécédents et identification des signes évocateurs tels que flush, diarrhée, douleurs abdominales.
- **Bilan hormonal** : dosage plasmatique et urinaire des marqueurs spécifiques, notamment la chromogranine A, le 5-HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique), ainsi que les hormones sécrétées (gastrine, insuline, VIP) .
- **Imagerie morphologique et fonctionnelle** :
  - Les techniques morphologiques conventionnelles (tomodensitométrie et IRM) permettent la localisation tumorale et le bilan d'extension.
  - L'imagerie fonctionnelle, basée sur l'expression des récepteurs de la somatostatine (SSTR), repose principalement sur la scintigraphie avec des analogues marqués tels que l'<sup>111</sup>In-pentétréotide (Octreoscan®) ou le 99mTc-HYNIC-[D-Phe,Tyr<sup>3</sup>]-octréotide (Tektrotyd®), ainsi que la TEP/CT avec des peptides marqués au <sup>68</sup>Ga (DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-TATE) Ces examens offrent une sensibilité supérieure pour la détection des lésions primitives et secondaires, en particulier hépatiques et osseuses.
- **Confirmation histopathologique et immunohistochimique** : elle est indispensable pour affirmer la nature neuroendocrine de la tumeur, avec la recherche de marqueurs spécifiques (chromogranine A, synaptophysine) et l'évaluation du Ki-67, paramètre essentiel pour la classification selon les recommandations de l'OMS.
- **Dépistage génétique** : recommandé dans les cas où une forme syndromique est suspectée (NEM1, VHL, NF1), notamment chez les patients jeunes ou avec une atteinte multifocale.

Cette approche globale est déterminante pour poser un diagnostic précis et orienter la stratégie thérapeutique des TNE .

## 6.2 Présentation clinique et syndromes fonctionnels

### 6.2.1 Tumeurs Neuroendocrines Pulmonaires (TNE pulmonaires) [92, 93]

#### 6.2.1.1 Carcinomes neuroendocriniens peu différenciés

Les **carcinomes neuroendocriniens du poumon à grandes cellules et à petites cellules** sont des néoplasmes mal différenciés caractérisés par un fort degré d'atypie cellulaire. Ces tumeurs sont connues pour leur **agressivité clinique**, marquée par une **croissance rapide** et un **fort potentiel métastatique**, ce qui se traduit par un pronostic généralement défavorable.

#### 6.2.1.2 Hyperplasie neuroendocrine pulmonaire diffuse idiopathique (DIPNECH) [94, 95]

Il s'agit d'une affection rare caractérisée par la présence de **multiples nodules pulmonaires** à croissance lente. Elle est généralement associée à un **excellent pronostic**, bien que les patients présentent fréquemment des symptômes respiratoires, tels que des **troubles asthmatiques**.

#### 6.2.1.3 TNE pulmonaires fonctionnellement actives [96]

Comme leurs homologues d'autres localisations, les **TNE pulmonaires** peuvent être **fonctionnelles**, c'est-à-dire sécréter des hormones biologiquement actives. Cependant, seulement **5 % des TNE pulmonaires** produisent une quantité suffisante d'hormones pour provoquer des **syndromes cliniques spécifiques**. Parmi les hormones sécrétées :

- **La sérotonine**, pouvant induire un **syndrome carcinoïde** ;
- **L'hormone corticotrope (ACTH)**, responsable du **syndrome de Cushing par sécrétion ectopique**, induisant une hyperproduction de cortisol ;
- **L'hormone de libération de la GH (GHRH)**, susceptible de provoquer une **acromégalie par sécrétion non régulée d'hormone de croissance**.

### 6.2.2 Syndrome gastro-entéro-pancréatique ou TNE-GEP [18, 84, 87, 97, 98]

Les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) sont généralement diagnostiquées entre 50 et 60 ans, mais leur détection peut être complexe, surtout si elles sont asymptomatiques, ce qui est fréquemment le cas. Dans ces situations, elles sont souvent découvertes de manière fortuite, lors d'une intervention chirurgicale pour une autre pathologie (par exemple, une appendicite).

Plus de deux tiers des tumeurs neuroendocrines (TNE) se développent dans le tractus gastro-intestinal, avec une prédilection pour le tiers moyen ou arrière de l'intestin grêle (notamment le jéjunum ou l'iléon). Le pancréas, le cæcum (y compris l'appendice), l'estomac et le gros intestin sont d'autres sites fréquents de formation. Les TNE-GEP se divisent en deux grandes catégories : les tumeurs carcinoïdes de la lumière du tractus gastro-intestinal et celles du pancréas. Environ un tiers des TNE se localisent dans d'autres organes, les poumons étant le site le plus couramment impliqué.

La répartition des TNE selon leur localisation est la suivante : 70 % des TNE sont digestives (dont 28 % dans l'iléon, moins de 10 % dans le côlon, 20 à 25 % dans le rectum, 19 % dans l'appendice, 8 % dans le pancréas, 9 % dans l'estomac, et moins de 1 % dans l'œsophage, ces dernières étant souvent peu différenciées), et 25 % sont thoraciques.

### **6.2.2.1 Tumeurs neuroendocrines gastriques [35, 36]**

Les tumeurs neuroendocrines gastriques, longtemps considérées comme rares, représentent désormais environ 25 % de toutes les tumeurs neuroendocrines du tractus digestif, bien qu'elles n'en constituent que 10 % des tumeurs malignes. Ces tumeurs forment un groupe hétérogène, dominé par celles dérivées des cellules dites enterochromaffin-like (ECL), qui sont des cellules endocrines spécialisées dans la sécrétion de l'histamine et situées dans la muqueuse fundique, au sein des glandes profondes.

La majorité de ces tumeurs se développe dans un contexte d'hypergastrinémie, soit secondaire à une achlorhydrie résultant d'une gastrite chronique atrophique (notamment dans la maladie de Biermer), soit primaire en raison d'une sécrétion anormale de gastrine par un gastrinome, dans le cadre du syndrome de Zollinger-Ellison.

Les tumeurs ECL sont classées en trois types :

- **Type I (70-80 % des cas)** : survenant dans un contexte d'hypergastrinémie secondaire,
- **Type II (environ 5 %)** : associées à une hypergastrinémie primaire,
- **Type III (15-20 %)** : sporadiques.

Le type de tumeur détermine le pronostic et la prise en charge thérapeutique.

Tableau 7: Classification et pronostic des tumeurs neuroendocrines gastriques

	TNE gastriques			Carcinome neuro-endocrine peu différencié (type 4)
	Type 1 (figure 1)	Type 2	Type 3	
Fréquence relative	70-80%	5-6%	14-25%	6-8%
Aspect	Petites (< 10 mm) et multiples (figure 1)	Petites (< 10 mm) et multiples	Unique, souvent > 20 mm	Unique, souvent ulcérée, > 20 mm
Associations pathologiques	Gastrite atrophique fundique	Syndrome de Zollinger-Ellison et MEN1	Aucune	Aucune
Pathologie	Bien différenciée G1	Bien différenciée G1	Bien différenciée G1/G2	Peu différenciée G3
Gastrinémie	(Très) élevée	(Très) élevée	Normale	Le plus souvent normale
pH gastrique	Elevé	Bas	Normal	Le plus souvent normal
Métastases	< 10%	10-30%	50-100%	80-100%
Décès lié aux tumeurs	Non	< 10%	25-30%	> 50%

### 6.2.2.2 Tumeurs neuroendocrines pancréatiques [75, 88]

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) sont des néoplasmes rares, mais leur incidence semble être en augmentation. Elles sont associées à un taux élevé de métastases (50 %), principalement hépatiques, mais en raison de leur croissance relativement lente, elles présentent des taux de survie prolongée (environ 50 % à 5 ans).

La majorité des TNEP sont sporadiques et souvent diagnostiquées de manière fortuite ou lors de la manifestation de symptômes cliniques aspécifiques liés aux localisations tumorales. Ces tumeurs dérivent des cellules des îlots de Langerhans dans le pancréas, qui sont des cellules endocrines produisant diverses hormones, telles que l'insuline (cellules B), le glucagon (cellules A) et la somatostatine (cellules D).

#### 6.2.2.2.1 Tumeurs neuroendocrines pancréatiques non fonctionnelles (TNEP-NF)

Les TNE pancréatiques non fonctionnelles synthétisent fréquemment plus d'un peptide, mais elles ne produisent pas de syndrome clinique spécifique. Elles sont alors découvertes de manière fortuite ou à l'occasion de symptômes liés à la masse tumorale, à l'invasion des structures adjacentes ou à des métastases. Ces symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, une perte de poids, une anorexie, des nausées, ou un ictère. Les patients peuvent également présenter une masse palpable.

Historiquement, les TNEP-NF se sont présentées tardivement dans l'évolution de la maladie, 70 % d'entre elles ayant une taille supérieure à 5 cm et plus de 60 % présentant des métastases hépatiques synchrones. Leur caractère hypervasculaire à la TDM fait suspecter leur nature endocrine, confirmée par la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. Elles sont malignes dans 30 à 50 % des cas et se caractérisent généralement par une évolution relativement lente, avec des taux de survie spontanée ou après exérèse largement supérieurs à ceux des adénocarcinomes pancréatiques

### **6.2.2.2.2 Tumeurs neuroendocrines pancréatiques fonctionnelles (TNEP-F)**

Moins de 20 % des TNEP sont fonctionnelles et responsables de symptômes liés à l'hypersécrétion d'une hormone, qui doivent être pris en charge en priorité

#### *6.2.2.2.2.1 Insulinome [99, 100]*

Ces tumeurs se composent de cellules productrices d'insuline qui régule le taux de sucre dans le sang. L'insulinome est la tumeur productrice d'hormones la plus fréquente du pancréas. Dans de très rares cas, des insulinomes sont trouvés en dehors du pancréas et peuvent être retrouvés très rarement au niveau du duodénum. Contrairement aux autres tumeurs neuroendocrines, dans 90% des cas, l'insulinome ne forme pas de métastases, sont bénigne et la tumeur présente une taille de 1-2cm.

La sécrétion incontrôlée d'insuline provoque des hypoglycémies, Ces symptômes peuvent être résumés en un ensemble de triade Whipple (signes de neuroglycémie, glycémie basse, et une prise de poids) [101].

Le diagnostic d'insulinome est établi de manière absolue à l'aide des 6 critères suivants [78, 102]:

1. Taux de glucose sanguin inférieure à 2,5 mmol/L (45 mg/dL).
2. L'insuline concomitante a des taux supérieurs à 6 mU/mL (36 pmol/L ; 3 U/L par dosage immunochimique).
3. Taux de peptide C supérieur à 200 pmol/L. (dite triade de Whipple)
4. Taux de proinsuline supérieur à 5 pmol/L.
5. Taux de bêta -hydroxybutyrate inférieur à 2,7 mmol/L.

6. Absence de sulfonylurées (métabolites) dans le plasma ou l'urine

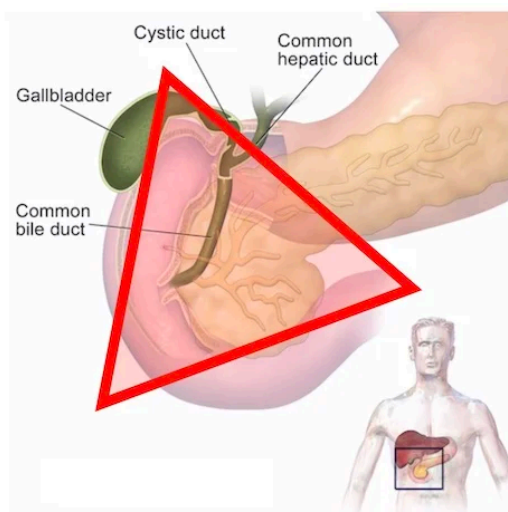
Ces anomalies biologiques confirment le diagnostic d'insulinome s'il n'y a pas de prise de sulfamide et en l'absence d'anticorps anti-langerhansiens [103].

6.2.2.2.2 *Gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison) [104, 105]*

Le gastrinome est une tumeur sécrétant de la gastrine, hormone stimulant la production d'acide gastrique.

**Points clés :**

- Représente **95 % des tumeurs fonctionnelles du pancréas**
- Malignité dans **30 % des cas**
- **25 % des cas** associés à la NEM-1
- Localisation fréquente dans le pancréas ou le duodénum, dans la zone dite **triangle de Stable**



*Figure 10: Sièges des Gastrinomes (triangle de stable)*

Les gastrinomes entraînent une sécrétion non régulée de gastrine, induisant une hyperacidité gastrique majeure. Cette hyperproduction d'acide chlorhydrique provoque des complications telles que des douleurs abdominales, des brûlures d'estomac, des diarrhées chroniques et la formation d'ulcères gastro-duodénaux multiples. Environ 30 % des gastrinomes sont malins, et 25 % sont associés à la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM-1).

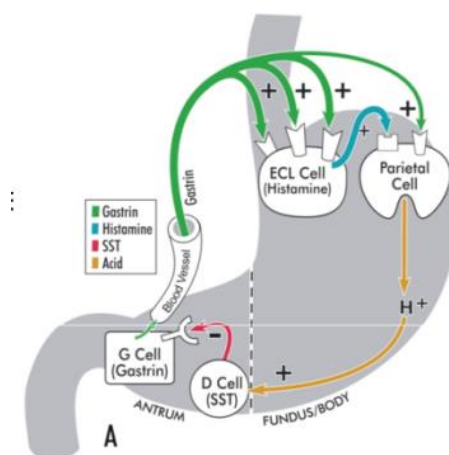


Figure 11: physiopathologie du syndrome Zollinger Ellison

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une hypergastrinémie marquée, généralement supérieure à 1 000 pg/mL, associée à une hyperchlorhydrie ou à un pH gastrique inférieur à 2. Avant le dosage de la gastrine, il est essentiel d'interrompre les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) pendant 3 à 7 jours afin d'éviter les faux positifs. Ces médicaments peuvent en effet masquer l'hyperacidité gastrique en inhibant la sécrétion acide. L'imagerie conventionnelle, comme la tomographie à densité et l'IRM, peut détecter des tumeurs plus volumineuses, mais en raison de la taille souvent réduite des gastrinomes, des techniques plus sensibles, telles que la TEP au <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptide ou l'échoendoscopie, sont indispensables pour leur localisation .

#### 6.2.2.2.3 Glucagonome (Syndrome du glucagonome) [106]

Le glucagonome est une tumeur neuroendocrine rare qui sécrète du glucagon, hormone hyperglycémiant antagoniste de l'insuline. Ces tumeurs se développent presque exclusivement au niveau du pancréas et peuvent être classées en deux catégories : les formes inactives, souvent découvertes de manière fortuite, et les formes actives responsables du syndrome du glucagonome. Les patients présentent fréquemment une anémie, des troubles digestifs, et le signe cutané pathognomonique est l'érythème nécrolytique migrateur, souvent associé à une stomatite et une glossite inflammatoires . L'imagerie diagnostique repose sur l'échographie abdominale, le scanner, l'IRM et les techniques isotopiques telles que la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ou la TEP au <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, permettant d'évaluer l'extension locorégionale et métastatique.

6.2.2.2.4 VIPome (Syndrome de Verner-Morrison) [107]

Le VIPome est une tumeur neuroendocrine sécrétant excessivement le peptide intestinal vasoactif (VIP), induisant un syndrome appelé « choléra pancréatique ». Cliniquement, il se manifeste par une diarrhée aqueuse profuse, pouvant atteindre 8 litres par jour, entraînant une déshydratation sévère, des troubles électrolytiques (hypokaliémie) et une hypochlorhydrie. Dans certains cas, des flush cutanés peuvent apparaître, évoquant un syndrome carcinoïde. Ces tumeurs, généralement volumineuses et malignes dans 60 % des cas, sont majoritairement localisées dans le pancréas, bien qu'elles puissent, plus rarement, apparaître à proximité de la moelle épinière chez l'enfant.

Le diagnostic repose sur un dosage plasmatique élevé du VIP, complété par des examens d'imagerie tels que le scanner, l'IRM, la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine et la TEP au <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptide. La prise en charge combine un traitement symptomatique par analogues de la somatostatine, visant à contrôler la sécrétion hormonale, et une approche chirurgicale ou systémique pour réduire la masse tumorale.

Tableau 8: Syndrome sécrétoire spécifique par tumeur neuroendocrine pancréatique

Nom de la tumeur	Nom du syndrome	Principaux signes ou symptômes	Localisation	Malignité (%)	Hormone responsable du syndrome
<b>I. TEP fonctionnelle</b>					
Gastrinome	Syndrome de Zollinger-Ellison	Douleur abdominale, diarrhée, symptômes œsophagiens	Pancréas – 30 % Duodénum – 60 % Autre – 10 %	60–90	Gastrine
Insulinome	Insulinome	Symptômes d'hypoglycémie	Pancréas – 100 %	5–15	Insuline
Glucagonome	Glucagonome	Dermatite, diabète, intolérance au glucose, perte de poids	Pancréas – 100 %	60	Glucagon
VIPome	Verner-Morrison, choléra pancréatique, syndrome WDHA	Forte diarrhée aqueuse, hypokaliémie	Pancréas – 90 % Autre – 10 % (tissu nerveux, surrénalien, péricanglionnaire)	80	VIP ( <i>vasoactive intestinal peptide</i> )
Somatostatinoïde	Somatostatinoïde	Diabète, cholélithiase, diarrhée	Pancréas – 56 % Duodénum/jéjunum – 44 %	60	Somatostatine
GRFome	GRFome	Acromégalie	Pancréas – 30 % Poumon – 54 % Jéjunum – 7 % Autre – 13 % (surrénales, intestin antérieur, rétropéritoine)	30	Somatolibérine ou GRF ( <i>growth hormone-releasing factor</i> )
ACTHome	ACTHome	Syndrome de Cushing	Pancréas – 4–16 % de tous les cas ectopiques de Cushing	> 95	Hormone adrénocorticotrope (ACTH)
TEP cause de syndrome carcinoïde	TEP cause de syndrome carcinoïde	Diarrhée, bouffées de chaleur	Pancréas – < 1% des carcinoïdes	60–90	Sérotonine, tachykinines
TEP causant une hypercalcémie	TEP causant une hypercalcémie	Signes/symptômes d'hypercalcémie	Pancréas (cause rare d'hypercalcémie)	> 85	PTHrP, autre inconnue
<b>II. TEP non fonctionnelle</b>					
PPome non fonctionnel	PPome non fonctionnel	Perte de poids, masse abdominale, hépatomégalie	Pancréas – 100 %	60–90	Aucune : polypeptide pancréatique chromogranine libérée, mais sans symptômes connus dus à une hypersécrétion

6.2.2.2.5 *Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)* [108, 109]

La maladie de von Hippel-Lindau (VHL) est un syndrome neurocutané héréditaire rare, avec une incidence estimée à 1/36 000 naissances vivantes [88]. Elle est transmise selon un mode autosomique dominant avec une pénétrance élevée et une expression clinique variable. Cette affection résulte d'une mutation inactivatrice du gène VHL, situé sur le bras court du chromosome 3 (3p25.3), codant pour une protéine suppresseur de tumeurs impliquée dans la régulation de la voie de l'hypoxie (HIF- $\alpha$ ). À ce jour, plus de 1500 mutations distinctes ont été rapportées, incluant des mutations ponctuelles, des délétions et des duplications. Environ 20 % des cas résultent d'une mutation de novo, sans antécédent familial identifiable.

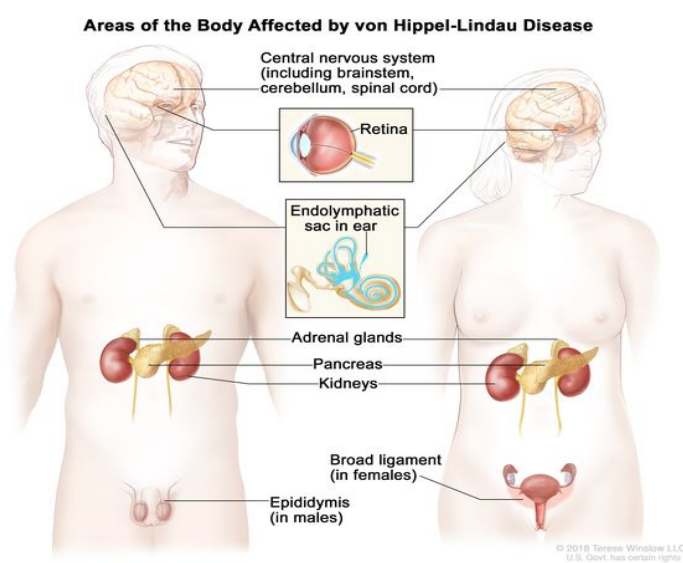


Figure 12: Syndrome de Van Hippel Lindau

Les manifestations cliniques apparaissent généralement entre 10 et 30 ans, mais peuvent survenir plus précocement. Elles concernent principalement le système nerveux central, les yeux, les reins, les glandes endocrines et le pancréas. Les hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) et de la rétine sont caractéristiques et présents chez 60 à 80 % des patients. Localisés principalement au niveau du cervelet et de la moelle épinière, ces hémangioblastomes peuvent être responsables de céphalées, ataxie, troubles visuels et hypertension intracrânienne [110].

6.2.2.2.6 *Neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de von Recklinghausen* [111, 112]

La neurofibromatose de type 1 (NF1), ou maladie de von Recklinghausen, est une phacomatose fréquente avec une prévalence d'environ 1/3 000 naissances vivantes. Elle a été

décrite pour la première fois par Tisellius en 1793, puis par von Recklinghausen en 1882. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance proche de 100 %, bien que l'expression clinique soit très variable. Elle est causée par une mutation du gène NF1, localisé sur le chromosome 17q11.2, codant pour la neurofibromine, une protéine suppresseur de tumeur qui agit comme régulateur négatif de la voie Ras. La NF1 se distingue de la neurofibromatose de type 2 (NF2), plus rare, liée à une mutation sur le chromosome 22 et caractérisée par la présence de schwannomes vestibulaires bilatéraux .

Les manifestations cliniques sont polymorphes et concernent la peau, les yeux, le système nerveux central et périphérique, ainsi que le squelette.

#### *6.2.2.2.7 Sclérose tubéreuse de Bourneville (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) [113-115]*

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), ou Tuberous Sclerosis Complex (TSC), est une maladie génétique rare faisant partie des phacomatoses, avec une prévalence estimée à environ un cas pour 6 000 naissances vivantes .

La transmission est autosomique dominante, avec un risque de 50 % pour la descendance d'un parent atteint. Toutefois, dans environ deux tiers des cas, la mutation est de novo, expliquant la fréquence des formes sporadiques .

Cliniquement, elle associe surtout des **manifestations neurologiques** (épilepsie, retard cognitif, troubles autistiques), des **lésions cutanées typiques** (taches hypomélaniques, angiofibromes faciaux, fibromes péri-unguéaux) et des atteintes **rénales** (angiomyolipomes) ou **cardiaques** (rhabdomyomes). L'expression est très variable, allant de formes bénignes à sévères, et la triade classique de Vogt (épilepsie, retard mental, angiofibromes) n'est retrouvée que chez une minorité de patients.

#### **6.2.2.2.3 Tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle [20, 67, 116, 117]**

Les tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle sont généralement de petite taille et évoluent de manière relativement lente, ce qui explique souvent le retard du diagnostic. Dans la majorité des cas, c'est une méésentérite rétractile ou un rare syndrome carcinoïde qui suscitent des suspicions. Le diagnostic repose sur des examens biologiques, morphologiques, et est confirmé par l'analyse anatomopathologique.

Environ 42 % des tumeurs endocrines se développent dans l'intestin grêle, principalement dans l'iléon terminal, près de la valvule. Ces tumeurs mesurent souvent moins de 1 cm et, dans environ 30 % des cas, sont multiples. Généralement bien différenciées, ces tumeurs endocrines sont capables de produire de la sérotonine, ce qui les fait souvent désigner sous le terme historique de "tumeurs carcinoïdes". Lors du diagnostic, environ deux tiers des patients présentent des métastases, souvent au niveau des ganglions lymphatiques et/ou du foie.

### **6.2.2.2.4 Tumeurs neuroendocrines appendiculaires [118-121]**

Les carcinoïdes appendiculaires sont souvent détectées de manière fortuite, généralement lors de l'examen histopathologique post-opératoire après appendicectomie, étant initialement suspectées en raison d'un tableau clinique d'appendicite aiguë lié à une obstruction de la lumière appendiculaire. Au moment du diagnostic, les patients peuvent présenter des métastases ganglionnaires dans 85 % des cas, ainsi que des métastases à distance dans 34 %. Une prédominance féminine notable est observée, ce qui pourrait résulter d'un biais de sélection, les femmes pré-ménopausées bénéficiant plus fréquemment de laparoscopies diagnostiques pour des douleurs abdominales basses, permettant ainsi de différencier un éventail de pathologies gynécologiques et non gynécologiques.

### **6.2.2.2.5 Tumeurs neuroendocrines colorectales [122, 123]**

Les tumeurs neuroendocrines colorectales sont généralement découvertes de manière fortuite, souvent lors de la détection de symptômes digestifs non spécifiques (tels que des rectorragies) ou par coloscopie de dépistage. Environ 50 % des cas sont asymptomatiques et dans 70 % des cas, ces tumeurs mesurent moins de 0,5 cm. Lors du diagnostic, des métastases ganglionnaires sont observées dans 47 % des cas et des métastases à distance dans 18 %. Elles sont classées en deux types histopathologiques : les carcinomes à petites cellules et les carcinomes modérément différenciés.

## **6.2.3 Autres tumeurs neuroendocrines (TNE)**

Les cellules neuroendocrines étant disséminées dans divers organes, des tumeurs neuroendocrines peuvent se développer dans de nombreux sites en dehors du tube digestif

et du pancréas, y compris dans des glandes endocrines et des tissus non digestifs. Parmi ces tumeurs, certaines entités rares méritent d'être mentionnées [124].

### 6.2.3.1 Carcinome médullaire de la thyroïde (CMT)

C'est un cancer provenant des cellules C parafolliculaires de la thyroïde, responsables de la sécrétion de calcitonine. Il représente environ 3 à 5 % des cancers thyroïdiens. Il peut être sporadique ou s'inscrire dans un contexte héréditaire, notamment dans le cadre des néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2). Le diagnostic repose sur l'élévation de la calcitonine et de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), ainsi que sur l'analyse histopathologique et immunohistochimique [125].

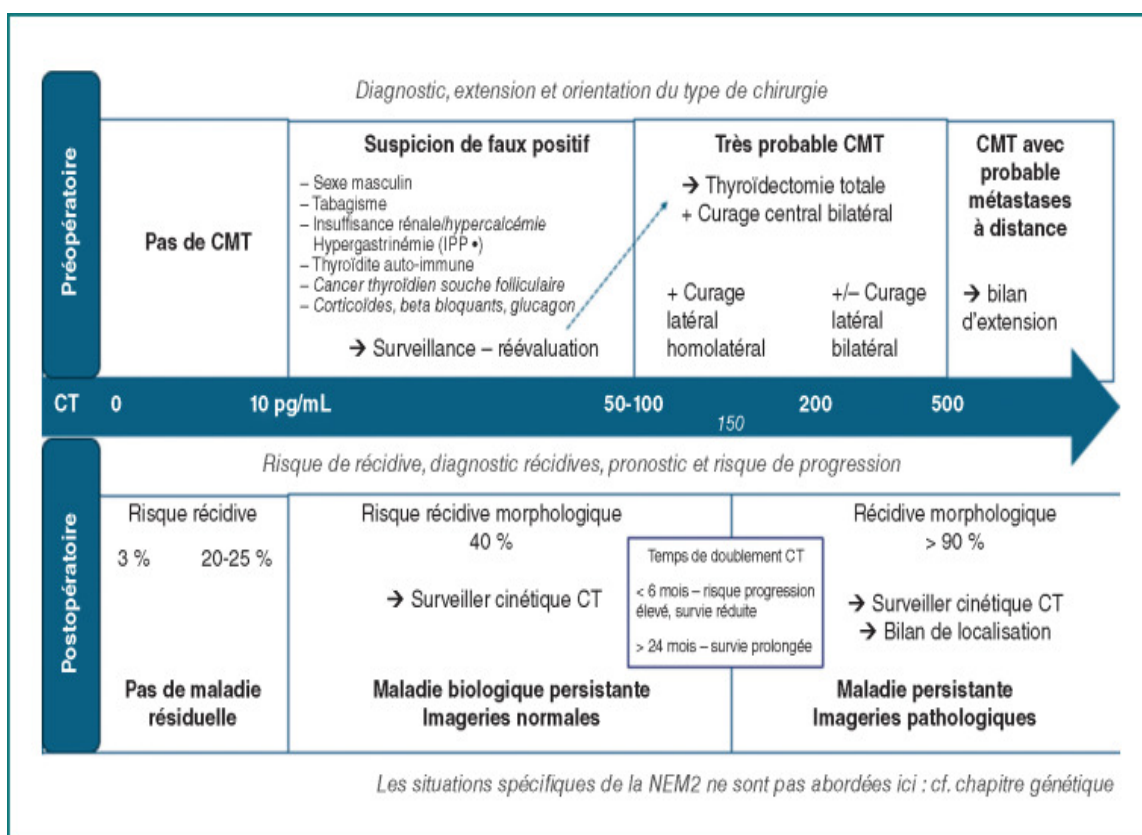


Figure 13: Prise en charge des Carcinomes médullaires de la thyroïde

### 6.2.3.2 Cancer neuroendocrinien du thymus

C'est une tumeur rare mais souvent agressive, survenant préférentiellement chez des hommes d'âge moyen. Elle peut être associée à la NEM1 et se présente généralement sous forme d'une masse médiastinale antérieure. L'évolution est marquée par une forte propension aux métastases ganglionnaires et pulmonaires [126].

### 6.2.3.3 Phéochromocytome

C'est une tumeur des cellules chromaffines de la médullosurrénale, sécrétant des catécholamines (adrénaline, noradrénaline). Sa prévalence est estimée entre 0,1 et 0,6 % dans les hypertensions artérielles. Les manifestations cliniques typiques incluent des crises paroxystiques associant céphalées, sueurs et palpitations. Le diagnostic repose sur le dosage des métanéphrines plasmatiques ou urinaires, complété par une imagerie morphologique (IRM, TDM) et fonctionnelle (scintigraphie au MIBG ou PET-scan au <sup>68</sup>Ga-DOTA). Dans 30 à 40 % des cas, il existe une prédisposition génétique (mutations RET, VHL, SDHx, NF1) [124].

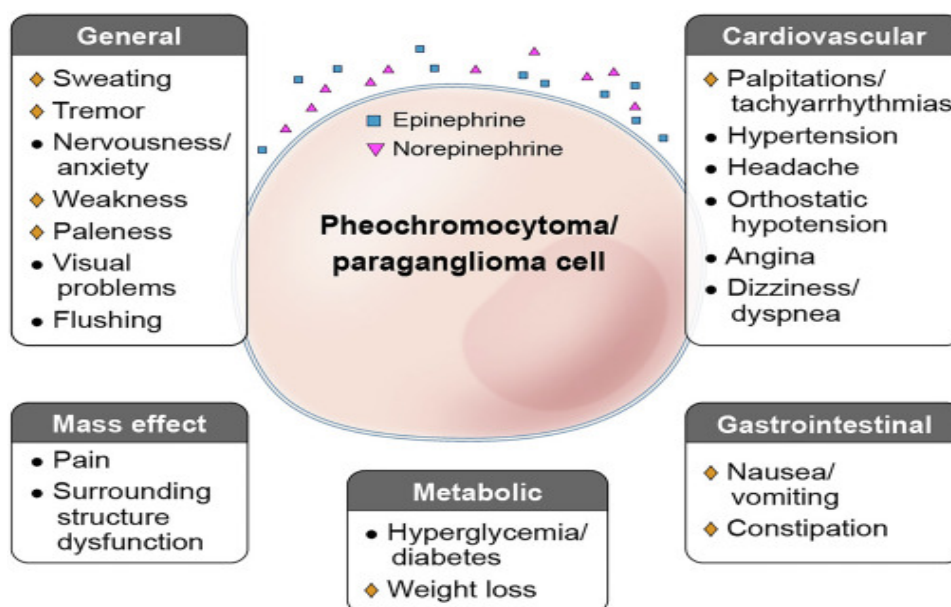


Figure 14: : Expression clinique et sécrétoire du phéochromocytome et paragangliome

### 6.2.3.4 Paragangliomes

Ce sont des tumeurs neuroendocrines des cellules chromaffines situées en dehors des glandes surrénales. Ils peuvent être sympathiques (sécrétant des catécholamines) ou parasympathiques (généralement non sécrétants). Leur potentiel malin est variable, et leur diagnostic nécessite un bilan biochimique et une imagerie spécialisée, incluant des techniques de médecine nucléaire [127].

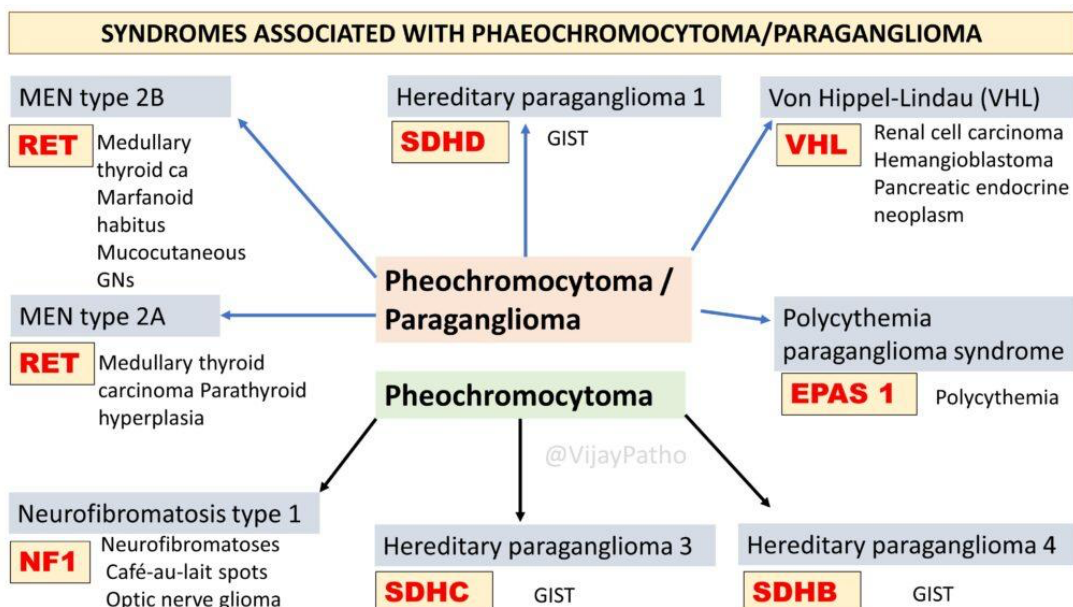


Figure 15: Différents syndromes associés au phéochromocytome et au paragangliome

### 6.2.3.5 Tumeurs neuroendocrines des gonades

Ces tumeurs sont extrêmement rares et surviennent au niveau des ovaires ou des testicules. Elles peuvent être associées à d'autres composantes tumorales, notamment dans les tératomes ovariens. Le diagnostic repose sur l'histologie et l'immunohistochimie (chromogranine A, synaptophysine) [128, 129].

### 6.2.3.6 Carcinome à cellules de Merkel

Enfin, le **carcinome à cellules de Merkel** est une tumeur neuroendocrine cutanée particulièrement agressive, caractérisée par un fort potentiel métastatique et un pronostic défavorable. Son incidence est en augmentation, en lien avec l'immunosuppression et l'infection par le polyomavirus de Merkel. Il touche principalement les sujets âgés et se localise sur les zones photo-exposées. L'immunohistochimie et l'expression de marqueurs neuroendocrines permettent de confirmer le diagnostic [130].



## 7 IMAGERIES DES TNE

### 7.1 Examens d'imagerie conventionnelle dans les TNE [131]

Les examens d'imagerie jouent un rôle essentiel dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrine (TNE). Ils permettent d'identifier le site tumoral primaire, d'évaluer l'extension de la maladie et d'assurer un suivi régulier. Ces examens se divisent en plusieurs catégories: l'imagerie conventionnelle, l'imagerie fonctionnelle et les examens endoscopiques.

#### 7.1.1 Echographie abdomino-pelvienne [131, 132]

L'échographie abdomino-pelvienne constitue une étape essentielle dans l'évaluation initiale des **tumeurs neuroendocrines (TNE)**, en raison de sa large disponibilité, de son innocuité et de son faible coût. Elle est souvent l'examen de première intention devant des symptômes abdominaux aspécifiques ou une masse abdominale, et permet la détection précoce de lésions hépatiques, site métastatique privilégié des TNE. Grâce aux sondes haute résolution et au Doppler, elle apporte des informations sur la **vascularisation tumorale**, généralement abondante, et peut orienter vers des complications telles qu'une obstruction biliaire ou une invasion vasculaire.

Cependant, sa sensibilité reste limitée pour les petites lésions (<1 cm) et celles localisées dans des zones d'accès difficile, comme le pancréas profond ou l'intestin grêle. Elle demeure aussi dépendante de l'opérateur et des conditions techniques (habitus, gaz intestinaux). Pour ces raisons, l'échographie doit être intégrée dans une approche multimodale, en complément de la tomodensitométrie, de l'IRM et surtout de l'imagerie fonctionnelle (SPECT/CT, PET/CT), qui améliorent considérablement la précision diagnostique. Enfin, elle conserve une place importante dans le **guidage des gestes interventionnels** (biopsies, drainage), participant ainsi activement à la prise en charge multidisciplinaire des TNE.

#### 7.1.2 Echoendoscopie (EE) [133-135]

L'échoendoscopie (EE) est une technique d'imagerie qui combine l'endoscopie et l'échographie à haute fréquence. Elle permet une visualisation fine de la paroi digestive et des structures adjacentes, tout en offrant la possibilité de réaliser des biopsies guidées en

temps réel . L'EE est particulièrement recommandée en l'absence de métastases pour évaluer la résecabilité des TNE dans plusieurs contextes.

Dans les **TNE gastriques résécables**, l'EE est indiquée sauf pour les petites lésions fundiques de type 1 < 10 mm, où une simple surveillance est suffisante. Elle permet d'évaluer précisément la taille, l'invasion pariétale et le statut ganglionnaire . Pour les **TNE duodénales ou péri-ampullaires**, quelle que soit leur taille, l'EE aide à déterminer l'extension pariétale et la présence éventuelle d'adénopathies .

Dans les **TNE rectales résécables**, l'EE permet d'apprécier la profondeur de l'invasion et les adénopathies avant la résection, et de rechercher des résidus tumoraux en post-résection, sauf dans le cas de lésions de petite taille ( $\leq 10$  mm, T1, G1, sans envahissement lymphovasculaire) totalement réséquées . Concernant les **TNE pancréatiques**, l'EE apporte une analyse fine des rapports tumoraux avec les vaisseaux et le canal pancréatique, et peut guider la biopsie si elle influence la décision thérapeutique.

Enfin, chez les patients présentant un **syndrome fonctionnel évocateur d'une TNE duodéno-pancréatique** malgré une imagerie morphologique normale, l'EE peut révéler une tumeur passée inaperçue. De même, dans les cas de **néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)**, elle est particulièrement utile pour la détection de TNE multiples pancréatiques ou duodénales, notamment en cas de **syndrome de Zollinger-Ellison (SZE)**.

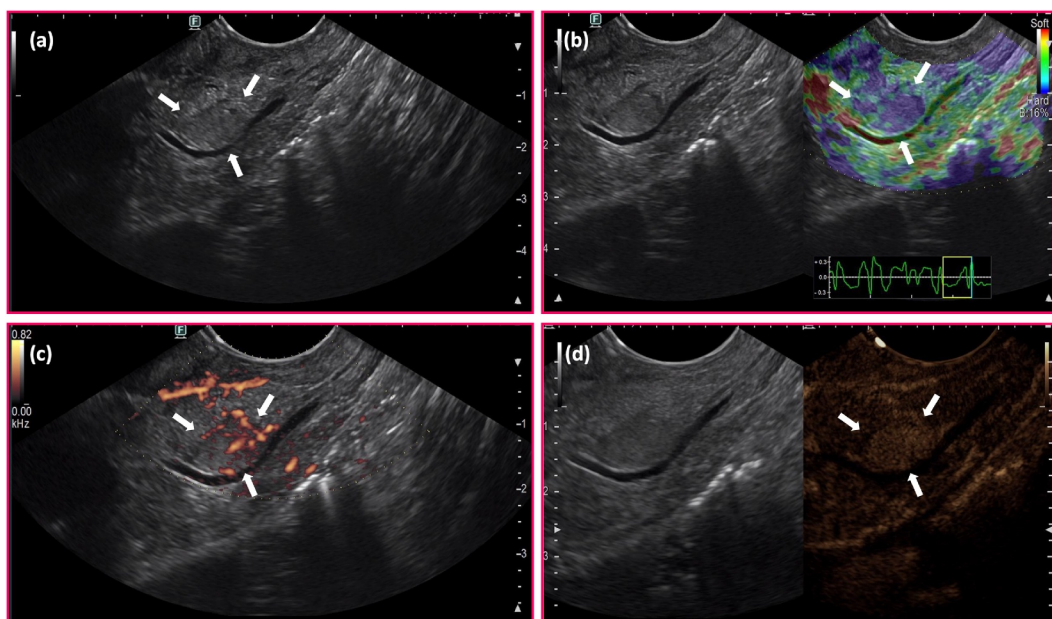


Figure 16: Echoendoscopie: aspect typique d'un néoplasme neuroendocrine pancréatique  
(a) B-mode, (b) Elastographie, (c) Doppler, and (d) échographie de contraste.

### 7.1.3 L'iléo-coloscopie [61]

Chez tous les patients ayant une **TNE de l'iléon, du côlon ou du rectum**, une **iléocoloscopie complète** est recommandée. Elle permet de :

- Rechercher une **lésion synchrone**, qu'il s'agisse d'une **autre TNE** ou d'un **adénome/adénocarcinome colique ou rectal** ;
- Evaluer l'**étendue locale** et guider la stratégie thérapeutique.

Cet examen est donc essentiel pour poser un **bilan digestif complet** dans ce type de pathologie.

### 7.1.4 Tomodensitométrie [136-139]

#### 7.1.4.1 Principes, technique et rôle dans les TNE bien différenciées [140]

La tomodensitométrie (CT) repose sur l'émission de rayons X et la mesure de leur atténuation pour reconstruire des images transversales. Son intérêt dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées repose sur la détection morphologique des lésions, l'évaluation des rapports anatomiques et la stadification .

Pour optimiser la visualisation des TNE, le protocole doit inclure :

- **Acquisition multiphasique** : phases artérielle (20–30 s) et portale (60–70 s), parfois une phase tardive.
- **Injection intraveineuse d'un produit de contraste iodé** pour analyser le rehaussement dynamique des lésions, typiquement hypervasculaires .
- **Coupes fines (< 2 mm)** et reconstructions multiplanaires pour la détection des petites lésions.

#### **7.1.4.2 Caractéristiques radiologiques [137, 141]**

Les TNE sont des tumeurs hypervasculaires, ce qui explique leur **hyperartérialisation caractéristique**.

**Phase artérielle tardive (30–35 secondes)** après injection intraveineuse de produit de contraste est particulièrement recommandée pour optimiser leur détection. Les métastases hépatiques présentent un **rehaussement précoce artériel avec lavage rapide**

**Phase portal (60-70 s)** : utile pour visualiser les métastases hépatiques et apprécier la vascularisation globale.

**Phase tardive (>3 min)** : intéressante pour rechercher une infiltration mésentérique ou fibrose rétro-péritonéale.

Une **disproportion entre un volume métastatique hépatique important et une tumeur primitive de petite taille** est un aspect classique de ces néoplasies, reflétant souvent la biologie tumorale .

Les **sites métastatiques varient selon la localisation initiale de la tumeur primitive** : le foie reste le siège le plus fréquent, mais les métastases osseuses, pulmonaires ou ganglionnaires sont également observées [141, 142].

Les tumeurs neuroendocrines se caractérisent par un **taux de croissance tumoral lent**, souvent inférieur à celui des autres néoplasies solides. La **progression tumorale** est généralement définie par une **augmentation  $\geq 20\%$  de la taille de la lésion sur une période de 12 mois**, conformément aux critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Cette faible dynamique évolutive implique la **nécessité de comparer les examens actuels avec des imageries anciennes**, idéalement espacées de plusieurs mois ou années, pour apprécier une progression significative.

Pour la détection des métastases ganglionnaires et hépatiques, la TDM présente une sensibilité et une spécificité allant de 60 à 70 % et de 75 à 100 %, respectivement [140].

#### 7.1.4.3 Intérêt clinique

- Diagnostic initial et **localisation tumorale**.
- **Stadification** et détection des métastases (hépatiques, ganglionnaires, péritonéales).
- **Suivi thérapeutique** : évaluation morphologique (critères RECIST).
- **Guidage interventionnel** pour biopsies et traitements loco-régionaux .

#### 7.1.4.4 Limite

Le scanner est limité pour les lésions < 1 cm et pour les atteintes osseuses. Une imagerie complémentaire (IRM, TEP) est souvent nécessaire.

#### 7.1.5 IRM multiparamétrique dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) [143, 144]

##### 7.1.5.1 Principes et technique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) repose sur la résonance des protons sous l'effet d'un champ magnétique et d'ondes radiofréquences. Elle se distingue par son **excellente résolution en contraste tissulaire** [144-146].

L'IRM multiparamétrique (IRMmp) combine des **séquences morphologiques** (T1, T2, dynamique après contraste) et **fonctionnelles** (diffusion, perfusion, parfois spectroscopie) pour fournir une évaluation complète des TNE, notamment au niveau du **foie** (métastases) et du **pancréas** (tumeurs primitives). Elle offre une excellente sensibilité pour les lésions hypervascularisées et les métastases, surpassant souvent le scanner dans certaines situations

Un protocole IRM optimal inclut :

##### 7.1.5.2 Séquences morphologiques

- **T1 pondéré (pré- et post-contraste)**
  - Les TNE pancréatiques apparaissent généralement en iso- ou hyposignal en T1.
- **T2 pondéré**
  - Les TNE présentent un hypersignal modéré, inférieur à celui des kystes .

### 7.1.5.3 Séquences dynamiques après injection de gadolinium (DCE-MRI)

- **Phase artérielle précoce** : rehaussement intense et rapide des TNE bien différenciées.
- **Phase portale** : diminution rapide du signal (washout).
- **Phase tardive** : iso- ou hypointense .

Ces caractéristiques sont essentielles pour distinguer les TNE d'autres masses pancréatiques, comme l'adénocarcinome (hypovascularisé) [146, 147].

### 7.1.5.4 Séquences fonctionnelles [148]

- **Diffusion (DWI)**: Les TNE bien différenciées ont un ADC relativement élevé (cellularité modérée), alors que les TNE de haut grade (Ki-67 élevé) présentent une restriction marquée (ADC bas).
- **Perfusion IRM (analyse quantitative)**: Paramètres comme Ktrans et Kep corrélient avec la densité vasculaire tumorale et le grade histologique .
- **Spectroscopie IRM** (rare en pratique courante): Recherche de métabolites spécifiques, mais reste expérimentale .

### 7.1.5.5 Performances diagnostiques [148]

- **Pancréas** : IRM + séquences dynamiques et diffusion → excellente détection des TNE < 2 cm .
- **Métastases hépatiques TNE** : sensibilité IRM avec diffusion = **90–95 %**, supérieure au scanner et comparable à la TEP Ga-68 pour les lésions hépatiques .

### 7.1.5.6 Caractéristiques radiologiques

Les métastases hépatiques apparaissent typiquement en **hyposignal T1, hypersignal T2**, avec **prise de contraste artérielle intense et lavage rapide**, et une **restriction de diffusion** .

### 7.1.5.7 Intérêt clinique [148]

**Examen Référence pour l'exploration hépatique** et la détection des métastases multiples.

- Alternative en cas de **contre-indication à la TDM iodée** ou irradiation (jeunes, insuffisants rénaux).

- **Caractérisation des lésions pancréatiques** et des atteintes difficiles à analyser au scanner.

#### **7.1.5.8 Limites de l'IRM [144, 145]**

Moins disponible que la TDM, temps d'examen plus long et sensibilité moindre pour les atteintes extra-hépatiques.

#### **7.1.6 Biopsie [149-151]**

La **biopsie** permet de prélever un échantillon de tissu suspect en vue d'une **analyse histopathologique**. Elle reste un **élément central** du diagnostic des TNE, permettant :

- de **confirmer la nature tumorale** ;
- de déterminer les **caractéristiques biologiques** de la tumeur (type cellulaire, sécrétion hormonale, grade, index Ki67) ;
- et parfois, de guider le choix thérapeutique.

Le **type de biopsie** dépend de la localisation de la tumeur :

- **Biopsie à l'aiguille fine (BAF)** : une aiguille très fine est utilisée pour aspirer des cellules ou du liquide dans une masse. C'est une technique peu invasive, souvent pratiquée sous **guidage échographique ou endoscopique**.
- **Biopsie par forage (core biopsy)** : une aiguille plus large permet de prélever un **fragment de tissu** plus important, permettant des analyses plus complètes (Ki67, immunohistochimie, etc.).
- **Biopsie endoscopique** : réalisée lors d'une endoscopie digestive (ou bronchique), elle permet de prélever un échantillon dans les tumeurs digestives superficielles ou visibles.

## **7.2 Imagerie fonctionnelle**

### **7.2.1 Techniques d'imagerie nucléaire [152-156]**

#### **7.2.1.1 Tomographie par émission Monophotonique (TEMP/CT)**

GAMMA CAMERA ou **gamma d'anger** en référence à son inventeur, est un appareil d'imagerie scintigraphique utilisé en **médecine nucléaire** pour détecter les **rayonnements**

**gamma** émis par des radionucléides administrés au patient sous forme de radiopharmaceutiques. Elle permet de réaliser des image fonctionnelle des organes explorés.

Le principe repose sur la **détection du rayonnement gamma** via une tête de détection composée principalement de :

- un **collimateur**, une galette de plomb percées de trous qui sélectionne les rayons selon leur direction,
- un **cristal scintillateur** (souvent en NaI activé au thallium), qui convertit le rayonnement en lumière,
- des **photomultiplicateurs**, qui transforment la lumière en signaux électriques,
- **Un circuit logique de position**, qui détermine l'endroit exact de chaque scintillation ;
- **Un ordinateur**, qui assemble les données et reconstruit une image médicale

#### **7.2.1.1.1 Performances techniques**

- **Résolution spatiale** : entre 6 et 12 mm selon le collimateur utilisé,
- **Résolution temporelle** : suffisante pour les acquisitions dynamiques,
- **Sensibilité** : varie selon les caractéristiques intrinsèque de la gamma caméra et du collimateur.

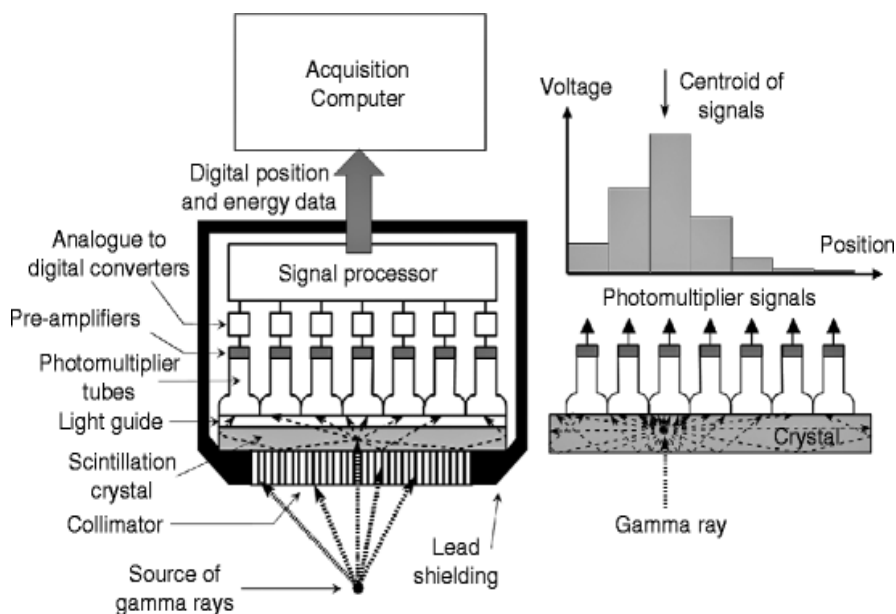


Figure 17: Composition d'une tête de détection d'une gamma caméra [157]

Les gamma caméras actuelles sont souvent à **deux ou trois têtes**, ce qui permet une meilleure couverture spatiale et une acquisition plus rapide. Certaines sont couplées à des **scanners CT (SPECT/CT)**, ajoutant une **dimension anatomique** à l'imagerie fonctionnelle.



Figure 18: Camera Anger (SPECT-CT)

#### 7.2.1.1.2 Atténuation en imagerie SPECT et apport du CT [154, 155]

Lors d'une acquisition SPECT, même si la distribution d'une source radioactive est uniforme, l'image reconstruite peut présenter une diminution apparente de l'activité au centre du champ, comme observé dans les fantômes homogènes. Ce phénomène s'explique par l'atténuation des photons au sein du corps humain avant qu'ils ne soient détectés.

Selon cette équation :

$$I = I_0 e^{-\mu x}$$

$I$ : Intensité du rayonnement après avoir traversé l'épaisseur

$I_0$ : Intensité initiale du rayonnement.

$\mu$  : Coefficient d'atténuation linéique (dépend du matériau et de l'énergie).

$x$ : Épaisseur du matériau.

En imagerie nucléaire conventionnelle, le principal mécanisme d'atténuation dans la gamme d'énergies diagnostiques est la diffusion Compton. Ce processus modifie la direction des photons et entraîne une perte d'énergie. Si la nouvelle trajectoire empêche le photon de franchir le collimateur, il est perdu pour le comptage ; s'il est détecté dans une position erronée, il contribue à un bruit de fond artefactuel.

L'ampleur de cet effet est illustrée par des mesures de transmission à travers un fantôme cylindrique rempli d'eau, réalisées pour différents radionucléides . Les pertes sont plus marquées pour les énergies basses, mais demeurent notables même à haute énergie (ex. 364 keV pour l'iode-131). L'atténuation varie également selon la nature des tissus traversés : à 140 keV, la transmission est plus élevée dans le poumon que dans les tissus mous, et plus faible dans l'os .

En SPECT, l'absence de correction d'atténuation entraîne des distorsions quantitatives significatives. L'intégration de données morphologiques issues de la tomодensitométrie (CT) permet une correction précise de cet effet, améliorant ainsi la fidélité de la représentation de la distribution d'activité.

#### **7.2.1.1.3 Apport de la tomодensitométrie (CT) [156]**

La CT fournit des images anatomiques en coupes transversales de haute résolution (~1 mm), essentielles pour le diagnostic, la stadification tumorale et la planification radiothérapeutique. Bien que sa sensibilité pour détecter des lésions soit élevée, sa spécificité

peut être limitée, notamment pour différencier récurrence tumorale et remaniements post-thérapeutiques.

En imagerie SPECT/CT, les cartes d'atténuation issues du CT, obtenues avec un flux photonique élevé, sont exploitées pour la correction d'atténuation des images fonctionnelles. La combinaison des deux modalités améliore la précision diagnostique en tirant parti de la complémentarité des informations morphologiques et fonctionnelles .

Les scanners CT modernes permettent une acquisition rapide grâce à la rotation simultanée d'un tube à rayons X et d'un arc de détecteurs autour du patient. Les systèmes multidétecteurs actuels peuvent obtenir jusqu'à 64 coupes fines (0,625 mm) en 0,35 s, soit une rotation complète, ce qui réduit le temps d'acquisition tout en préservant la qualité d'image. La géométrie en faisceau éventail, convertie mathématiquement en faisceau parallèle, facilite la reconstruction des images via des techniques comme la rétroprojection filtrée.

Chaque mesure de transmission est liée à l'intensité initiale du rayon ( $I_0$ ) par un facteur d'atténuation, dépendant du coefficient linéaire d'atténuation ( $\mu_i$ ) et de l'épaisseur ( $x_i$ ) des tissus traversés. Ces mesures, collectées sous divers angles, permettent de reconstruire une cartographie détaillée de l'atténuation tissulaire, améliorant la précision quantitative des images SPECT.

### **7.2.1.2 Tomographie par émission de positons [TEPscan] [[158-162](#)]**

La tomographie par émission de positons (TEP), ou *Positron Emission Tomography* (PET) en anglais, est une modalité d'imagerie nucléaire permettant de visualiser et de quantifier des processus physiopathologiques *in vivo* avec une grande sensibilité. Contrairement à la scintigraphie ou à la tomographie par émission monophotonique (TEMP/SPECT), la TEP repose sur la détection coïncidente de photons issus de l'annihilation d'un positon avec un électron .

#### **7.2.1.2.1 Principe physique de la TEP [[159](#), [160](#)]**

Le rayonnement  $\beta^+$  résulte de la transformation d'un proton en neutron au sein du noyau, accompagnée de l'émission d'un positon (électron de charge positive) et d'un neutrino électronique. Après avoir parcouru une distance moyenne de quelques millimètres dans les tissus — appelée parcours du positon — celui-ci s'annihile en rencontrant un électron. Cette

annihilation produit deux photons  $\gamma$  d'énergie identique (511 keV) émis simultanément à 180° l'un de l'autre.

Les détecteurs disposés en anneau autour du patient enregistrent ces paires de photons en coïncidence temporelle. L'alignement spatial de ces événements permet de définir une ligne de réponse (*Line of Response*, LOR) sur laquelle s'est produite l'émission. L'ensemble des LOR collectées est ensuite reconstruit par des algorithmes mathématiques (p. ex. rétroprojection filtrée ou reconstruction itérative OSEM) pour obtenir des images tomographiques.

#### 7.2.1.2.2 Correction et reconstruction des images [158]

Afin d'obtenir des images quantitatives fiables, plusieurs corrections doivent être appliquées aux données brutes :

- **Correction d'atténuation**, pour compenser l'absorption et la diffusion des photons  $\gamma$  dans les tissus ;
- **Correction de diffusion (scatter)**, afin de réduire le bruit dû aux photons déviés de leur trajectoire initiale ;
- **Correction de randoms**, pour éliminer les coïncidences fortuites ;
- **Correction de sensibilité et de temps mort** des détecteurs.

Ces corrections permettent de reconstruire des images en 2D ou 3D, et d'extraire des paramètres quantitatifs tels que le débit sanguin, l'activité métabolique ou la densité de récepteurs membranaires.

#### 7.2.1.2.3 Radiopharmaceutiques et imagerie par TEP [163, 164]

Les radiopharmaceutiques représentent des composés essentiels en imagerie nucléaire, associant un **radionucléide émetteur de positons** à un vecteur biologique ciblant un phénomène in vivo spécifique. Une fois administrés, ces agents permettent la visualisation et la quantification de processus physiopathologiques avec une grande précision .

Le mécanisme fondamental repose sur la désintégration  $\beta^+$  : un proton se convertit en neutron, émettant un positon qui annihile un électron, générant deux photons gamma de 511 keV émis à 180° l'un de l'autre. Ces photons sont détectés par un anneau de capteurs, et leur alignement (ligne de réponse) est utilisé pour reconstruire des images tridimensionnelles .

Le [ $^{18}\text{F}$ ]FDG (2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-désoxy-D-glucose) est le traceur le plus utilisé. Fabriqué dans un cyclotron via la réaction  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ , il est incorporé à une molécule de glucose (substitution nucléophile). Il est ensuite capté et piégé dans les cellules actives, reflétant leur métabolisme.

D'autres radiopharmaceutiques ciblent des récepteurs ou enzymes spécifiques, utilisant des radioisotopes tels que le Ga-68, C-11, Cu-64 ou Zr-89, adaptés selon leurs propriétés physiques.

### **7.2.1.3 Contrôle qualité des radiopharmaceutiques [165, 166]**

Le contrôle qualité (CQ) est indispensable pour garantir la sécurité et l'efficacité des radiopharmaceutiques, particulièrement en raison de la demi-vie souvent courte de ces produits. Le CQ se divise en deux catégories principales : **test physico-chimiques** et **tests biologiques**.

#### **7.2.1.4 Tests physico-chimiques**

- **Pureté radionuclidique** : elle correspond au pourcentage d'activité du radionucléide d'intérêt par rapport à l'activité totale. Essentielle pour éviter les contaminants issus de réactions non désirées, cette pureté se mesure par spectrométrie gamma ou analyseurs multicanaux.
- **Pureté radiochimique** : définition par chromatographie (CCM ou HPLC), elle évalue la proportion du radiopharmaceutique sous la forme chimique prévue, essentielle pour garantir une biodistribution correcte et la qualité des images.
- **Pureté chimique, résidus de solvants, pH, osmolarité, et force ionique** sont vérifiés afin de sécuriser l'administration au patient.

#### **7.2.1.5 Tests biologiques**

- **Stérilité** : requise, mais souvent testée post-release en raison des contraintes liées à la demi-vie.
- **Absence de pyrogènes (LAL test)** : vitale pour prévenir les réactions fébriles après administration.
- **Absence de toxicité** : chimique ou radiologique, excrétion sûre.
- **Conformité réglementaire** : respect des normes GMP et pharmacopée.

### 7.2.2 Tomographie par Émission de Positons au $^{18}\text{F}$ -Fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) [167, 168]

Le  $^{18}\text{F}$ -fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) est un analogue structural du glucose, utilisé comme traceur métabolique en imagerie TEP. Son intérêt en cancérologie repose sur le fait que de nombreuses tumeurs surexpriment les transporteurs membranaires du glucose (**GLUT**), facilitant ainsi l'entrée du FDG dans les cellules tumorales. Une fois internalisé, le FDG est phosphorylé par l'hexokinase en  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-phosphate, une forme piégée intracellulairement car elle ne peut pas être métabolisée dans la glycolyse. Cette accumulation reflète un **hypermétabolisme glucidique** tumoral, souvent corrélé à un phénotype plus agressif.

La captation du  $^{18}\text{F}$ -FDG est en compétition avec celle du glucose endogène, d'où la nécessité d'un **jeûne préalable** pour optimiser le rapport signal/bruit. En conditions physiologiques, une fixation notable est observée dans le cerveau, le myocarde, le foie, les voies urinaires, et de façon variable dans le tube digestif et la musculature squelettique. L'élimination du traceur se fait principalement par voie urinaire, avec une demi-vie physique de 110 minutes.

Dans le contexte des **tumeurs neuroendocrines (TNE)**, le  $^{18}\text{F}$ -FDG est surtout un marqueur d'**activité proliférative** et donc d'**agressivité tumorale**. Son utilité est limitée dans les TNE bien différenciées de grade 1 ou 2, en raison de leur faible consommation glucidique et de leur lente évolution. En revanche, il est recommandé pour le **bilan d'extension** des carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés, notamment dans l'évaluation pré-opératoire des formes a priori résecables, sans retarder l'instauration du traitement [168].

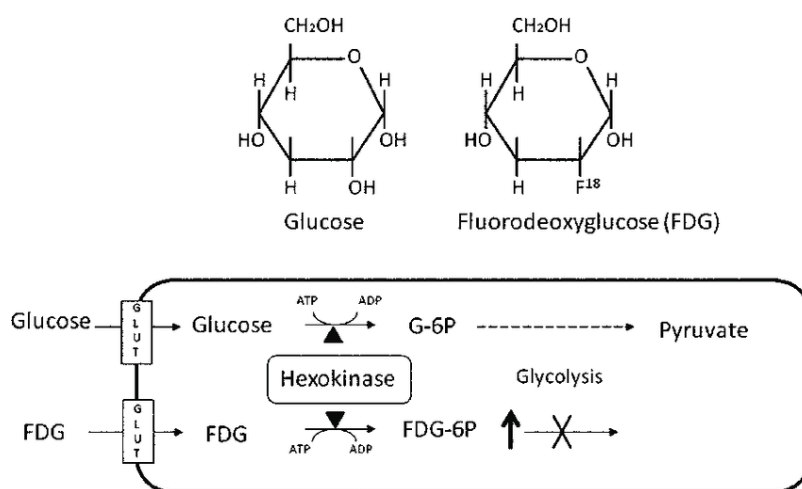


Figure 19: Métabolisme du FDG

La TEP-FDG est également indiquée dans les TNE présentant une imagerie négative des récepteurs à la somatostatine (SSTR), bien qu'une fixation faible ou absente puisse résulter d'une limitation de la résolution spatiale des méthodes scintigraphiques plus que d'une réelle absence d'expression des récepteurs.

Si la tomographie par émission de positons au  $^{18}\text{F}$ -fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) montre une sensibilité limitée dans l'évaluation des tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées, son utilité devient déterminante dans les formes peu différenciées, notamment de grade 3. Dans ce contexte, la captation accrue du FDG, reflet d'une activité glycolytique intense, est corrélée à un index de prolifération élevé et à un comportement tumoral agressif.

Contrairement aux analogues de la somatostatine, le FDG n'est pas spécifique des TNE, mais sa fixation est un marqueur de mauvais pronostic et constitue un élément clé dans la stratification du risque et la planification thérapeutique. Cette approche permet d'identifier précocement les lésions à fort potentiel évolutif et d'optimiser la prise en charge personnalisée des patients [169, 170]

### 7.2.3 TEP $^{18}\text{F}$ -DOPA ou 6-Fluoro- $^{18}\text{F}$ -L-DOPA [169-172]

Le  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, ou 6-fluoro- $^{18}\text{F}$ -L-DOPA, est un analogue radiomarquage de la dihydroxyphénylalanine (DOPA), substrat de la dopamine. Son entrée dans les cellules neuroendocrines repose sur les transporteurs L-type des acides aminés neutres (**LAT1**), suivie d'une décarboxylation par l'enzyme **AADC** (aromatic L-amino acid decarboxylase), produisant du  $^{18}\text{F}$ -fluorodopamine ( $^{18}\text{F}$ -FDA). Cette dernière est encapsulée dans des granules de sécrétion via les transporteurs VMAT, puis éliminée dans les urines.

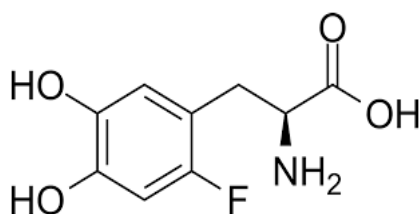


Figure 20: Molécule de  $^{18}\text{F}$  DOPA

Un jeûne préalable est conseillé afin de réduire la concurrence entre les acides aminés alimentaires et le traceur radiomarqué au niveau des transporteurs. De plus, l'injection du traceur, lorsqu'elle est trop rapide, peut entraîner une douleur locale, et il a été rapporté un cas rare de **crise carcinoïde** induite par l'injection.

Les interactions médicamenteuses sont généralement limitées. Cependant, les **inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**, la **réserpine** et l'**halopéridol** peuvent affecter le métabolisme cérébral du traceur.

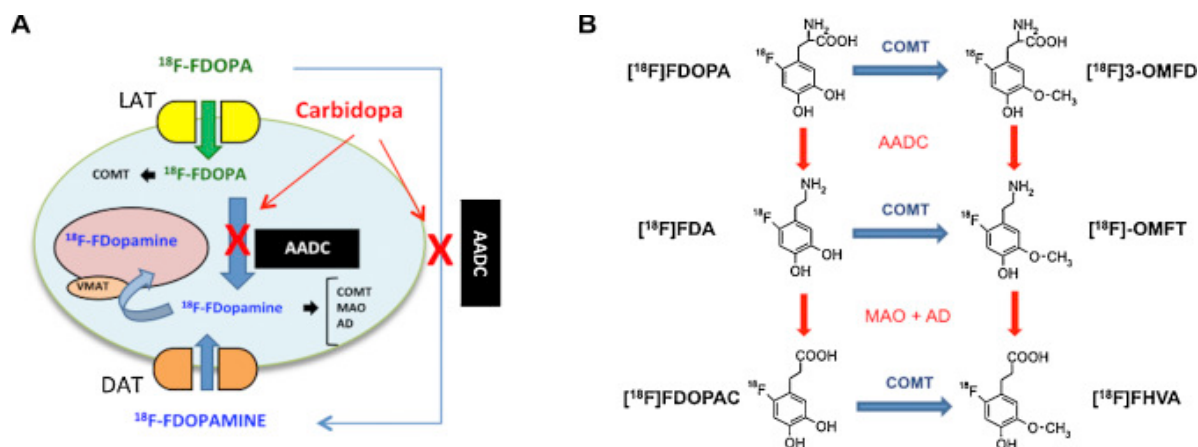


Figure 21: Rôle du 18F-DOPA dans l'imagerie des TNE

Sur le plan physiologique, le  $^{18}\text{F}$ -DOPA se distribue naturellement dans les noyaux gris centraux, la vésicule biliaire, le pancréas et les voies urinaires. Chez les TNE produisant des catécholamines ou de la sérotonine (comme les carcinomes médullaires de la thyroïde, les paragangliomes ou neuroblastomes), l'expression accrue de **LAT1** et de **AADC** favorise une fixation intense du traceur. Parmi les TNE digestives, les tumeurs bien différenciées de l'intestin moyen (iléon, appendice) dérivées de cellules entérochromaffines sont les plus aptes à capter le  $^{18}\text{F}$ -DOPA.

Des études mettent en évidence une **sensibilité particulièrement élevée de la TEP- $^{18}\text{F}$ -DOPA dans les tumeurs carcinoïdes**, supérieure à celle de l'imagerie morphologique et de la scintigraphie à l'octréotide-marqué à l' $^{111}\text{In}$ . En outre, dans le domaine du **hyperinsulinisme congénital**, la TEP- $^{18}\text{F}$ -DOPA est considérée comme l'examen de référence pour distinguer les formes focales des formes diffuses, dépassant les performances de la TDM et de l'IRM, notamment chez le jeune enfant où l'absorption physiologique par le pancréas est peu marquée

Concernant la performance diagnostique, une sensibilité de **93 %** a été rapportée pour les tumeurs carcinoïdes, comparée à seulement **25 %** pour les tumeurs non carcinoïdes [173] [169].

### 7.3 Scintigraphie à la $^{123}\text{I}$ -mIBG et à la $^{131}\text{I}$ -mIBG [174, 175]

La méta-iodo-benzyl-guanidine (mIBG) est un analogue structural de la noradrénaline, présentant une affinité sélective pour les tissus adrénergiques via les transporteurs membranaires spécifiques des catécholamines, suivie d'un stockage intragranulaire dans les vésicules chromaffines. Elle est utilisée en imagerie fonctionnelle des tumeurs dérivées de la crête neurale, notamment les phéochromocytomes, paragangliomes et neuroblastomes.

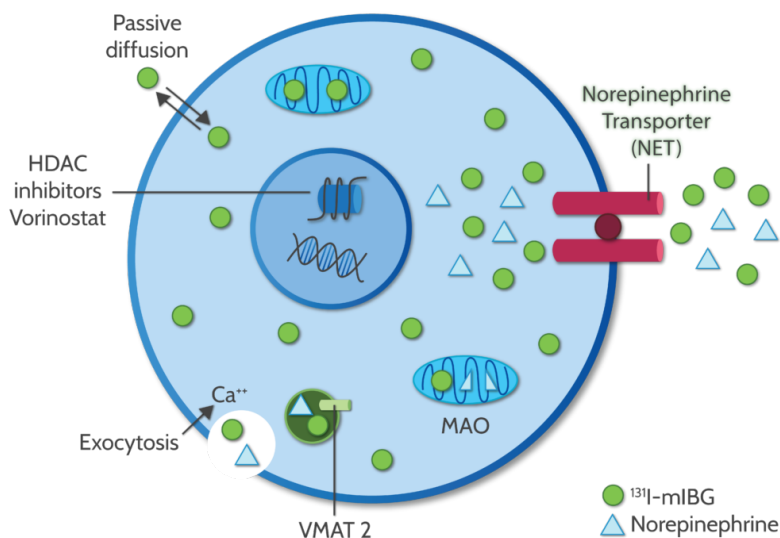


Figure 22: Mécanisme de captation de la MIBG et Norépinephrine

**$^{123}\text{I}$ -mIBG** : L'isotope **iode-123 ( $^{123}\text{I}$ )** présente des caractéristiques physiques particulièrement favorables pour l'imagerie scintigraphique, avec une **émission gamma à 159 keV** et une **demi-vie de 13 heures**. Ces propriétés permettent l'obtention d'images de **haute qualité** en limitant l'**irradiation** du patient.

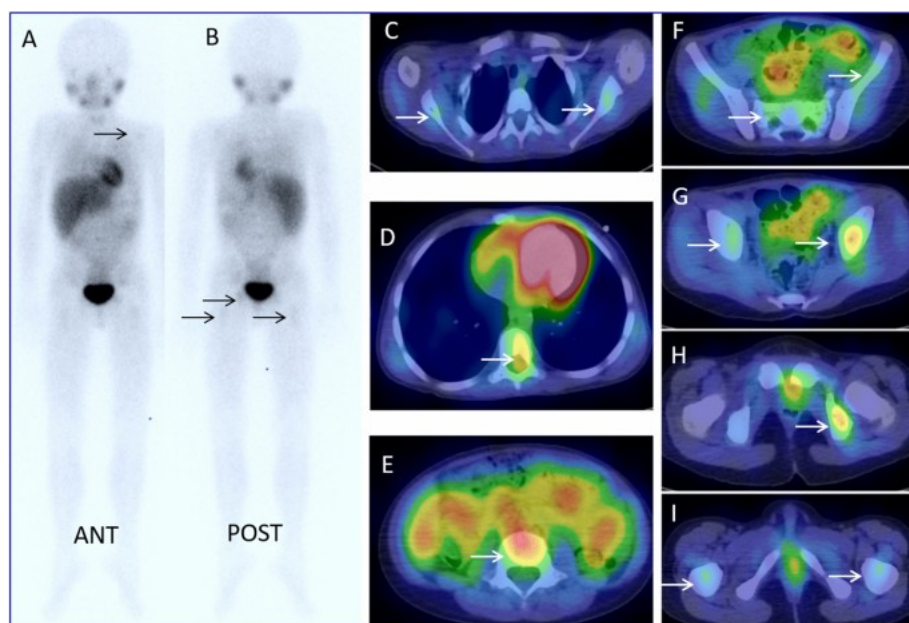


Figure 23: Images corps entier et SPECT CT d'une scintigraphie  $^{123}\text{I}$ -MIBG chez un enfant

[176]

Avant l'administration, une **saturation thyroïdienne** par iode stable est indispensable afin de prévenir la fixation thyroïdienne de l'iode radioactif. Elle se fait généralement par **100 à 130 mg d'iodure de potassium**, administrés **la veille ou au minimum une heure avant** l'injection intraveineuse lente de **185 à 370 MBq**.

Une **préparation digestive** à l'aide de **laxatifs osmotiques** peut être proposée afin de limiter l'activité intestinale.

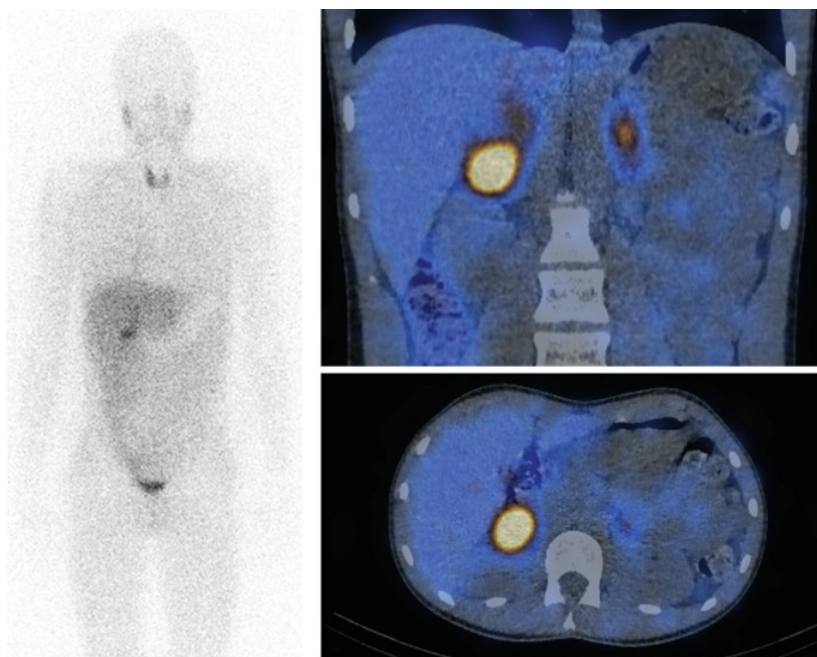


Figure 24: Images de fusion d'un phéochromocytome surrénalien gauche confirmé au SPECT  
CT [177]

Les **acquisitions scintigraphiques** sont réalisées **entre 4 et 6 heures après l'injection**, avec un **complément à 24 heures**, en **scintigraphie planaire corps entier** et **incidences ciblées**. Ces images peuvent être **complétées par une TEMP-TDM (SPECT/CT)** pour une meilleure localisation anatomique.

**<sup>131</sup>I-mIBG** : L'isotope **iode-131 (<sup>131</sup>I)**, caractérisé par une **émission gamma à 364 keV** et une **demi-vie de 8 jours**, fournit une **résolution inférieure** à celle du <sup>123</sup>I-mIBG. Néanmoins, il conserve un **intérêt clinique majeur** dans deux situations :

- **En imagerie fonctionnelle**, lorsque le <sup>123</sup>I-mIBG n'est pas disponible.
- **En thérapie**, dans le cadre de la **radiothérapie interne vectorisée** pour les **tumeurs fixantes**.

En **imagerie diagnostique**, la dose administrée est généralement comprise entre **74 et 185 MBq**, précédée du **même blocage thyroïdien** que pour le <sup>123</sup>I-mIBG.

Les **acquisitions** sont effectuées **24 à 48 heures après l'injection**, avec la possibilité de **prolonger jusqu'à 72 heures** pour optimiser le **contraste lésionnel**.

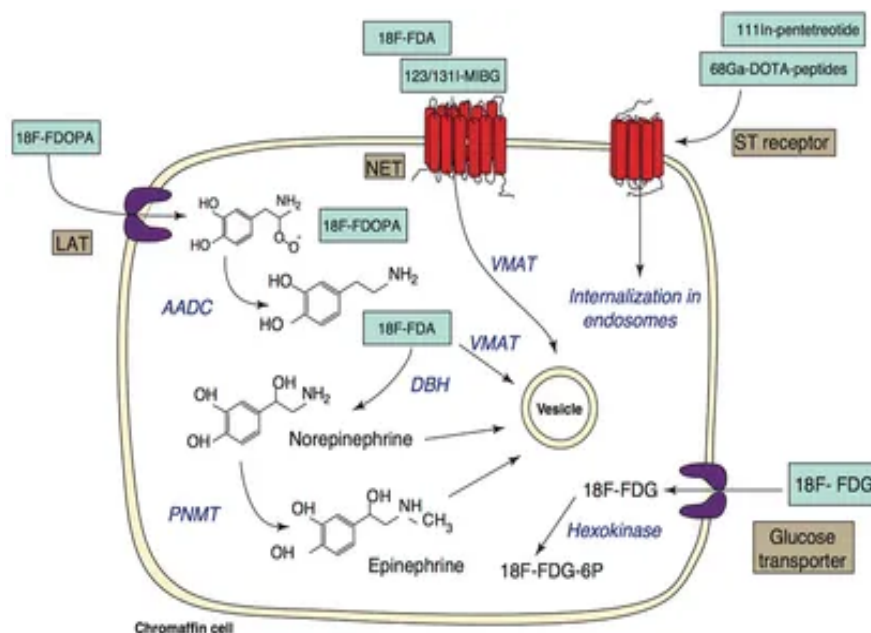


Figure 25: Représentation schématiques des différentes voies métaboliques permettant la visualisation et / ou le traitement des tumeurs neuroendocrines [178]

#### 7.4 Imagerie des récepteurs de la somatostatine [179-181]

L'imagerie scintigraphique des récepteurs de la somatostatine (SRS) occupe une place essentielle dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines (TNE). Initialement développée pour le bilan d'extension avant un traitement chirurgical ou médical, elle s'est progressivement imposée dans l'évaluation post-thérapeutique et dans la sélection des patients candidats à une radiothérapie interne vectorisée par analogues radiomarqués de la somatostatine .

Cette technique ne se substitue pas aux modalités conventionnelles d'imagerie (IRM, TDM, échographie), mais elle en constitue un complément déterminant. Elle permet en effet de suggérer l'origine endocrine d'une lésion déjà détectée par imagerie morphologique, de confirmer des foyers tumoraux connus et surtout de révéler des localisations occultes non visibles par d'autres approches. Dans un contexte chirurgical, son apport est capital pour identifier des métastases ou des atteintes multiples susceptibles de contre-indiquer l'exérèse.

Grâce à sa double dimension morpho-fonctionnelle, la scintigraphie aux analogues de la somatostatine a permis de mettre en évidence, chez un nombre significatif de patients, des lésions non décrites par les examens radiologiques standards et d'affiner la caractérisation des masses suspectes. Ce rôle s'explique par la surexpression, dans la majorité des TNE, de

récepteurs spécifiques à la somatostatine. Alors que cette hormone est également présente dans certains tissus physiologiques, leur densité est considérablement augmentée en cas de TNE, ce qui fonde le principe de l'imagerie fonctionnelle des récepteurs. L'injection intraveineuse d'analogues synthétiques radiomarqués permet ainsi de cartographier in vivo l'expression de ces récepteurs.

#### **7.4.1 Somatostatine et analogues [179-181]**

##### **7.4.1.1 Découverte de la somatostatine**

La somatostatine (SST) a été décrite pour la première fois en 1973 par l'équipe de Roger Guillemin au Salk Institute (La Jolla, Californie). Les chercheurs ont mis en évidence, dans des extraits hypothalamiques ovins, un peptide de 14 acides aminés exerçant une inhibition de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH). La synthèse chimique de ce peptide a confirmé son activité biologique, justifiant son appellation de somatostatine (SST) ou « somatotropin release inhibiting factor » (SRIF).

##### **7.4.1.2 Biosynthèse et structure [182]**

La SST est produite principalement par l'hypothalamus et les cellules D du pancréas et de l'intestin. Elle est initialement synthétisée sous forme de pré-pro-somatostatine (116 acides aminés), clivée en pro-somatostatine (92 AA), puis transformée en deux isoformes biologiquement actives : la somatostatine-14 (S14) et la somatostatine-28 (S28). La S14 prédomine au niveau digestif tandis que la S28 est plus abondante dans le système nerveux central.

Ces deux isoformes partagent une séquence pharmacophore commune (Phe-Trp-Lys-Thr), indispensable à l'activité biologique. La liaison de la SST à ses récepteurs est fortement dépendante de cette séquence, toute modification entraînant une perte d'affinité. Sur le plan physicochimique, la somatostatine est hydrosoluble à raison de 6 mg/ml.

##### **7.4.1.3 Localisation tissulaire [182]**

La somatostatine est produite par deux grands types cellulaires :

- **Cellules endocrines gastro-intestinales** : les cellules D, distribuées dans l'estomac, le duodénum et le pancréas, qui sécrètent la SST par exocytose. Leur densité décroît le long du tube digestif jusqu'au côlon.

- **Neurones hypothalamiques** : principalement situés dans les noyaux arqués et paraventriculaires, ils assurent la sécrétion centrale de SST. Celle-ci est également détectée dans d'autres régions cérébrales et dans divers organes sensoriels.

Ainsi, la SST exerce ses fonctions par interaction avec des récepteurs spécifiques exprimés dans les tissus endocrines et nerveux.

#### **7.4.1.4 Récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) [183]**

Les récepteurs de la somatostatine appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR), qui représentent le plus vaste groupe de récepteurs membranaires chez les mammifères. Ces protéines transmembranaires à sept domaines assurent la transduction de signaux extracellulaires en réponses intracellulaires rapides et sont impliquées dans de nombreux processus physiopathologiques, y compris le cancer.

Les GPCR de la somatostatine (SSTR) sont activés par des concentrations nanomolaires de ligand, déclenchant des cascades intracellulaires variées. Selon le sous-type de protéine G recruté, plusieurs voies de signalisation peuvent être engagées :

- **G $\alpha$ s** : stimulation de l'adénylate cyclase → augmentation de l'AMPc → libération intracellulaire de Ca<sup>2+</sup>.
- **G $\alpha$ i/o** : inhibition de l'adénylate cyclase → diminution de l'AMPc.
- **G $\alpha$ q** : activation de la phospholipase C → production d'IP3 et DAG → libération de Ca<sup>2+</sup> par le réticulum endoplasmique.
- **G $\alpha$ 12/13** : régulation du cytosquelette par activation de protéines Rho-kinase .

Cette diversité de couplages permet aux SSTR de moduler de nombreuses fonctions physiologiques : sécrétions endocrines et exocrines, régulation du système nerveux autonome, modulation immunitaire et contrôle de la prolifération cellulaire.

Les récepteurs de la somatostatine (SSTR) appartiennent à la grande famille des récepteurs couplés aux protéines G, caractérisés par leurs sept domaines transmembranaires. Cinq sous-types distincts ont été identifiés (SSTR1 à SSTR5), grâce aux techniques de clonage moléculaire au début des années 1990. La classification officielle a été proposée quelques années plus tard et a permis de normaliser leur dénomination.

#### **7.4.1.5 Sous-types de récepteurs SSTR et distribution tissulaire [181, 184, 185]**

Cinq sous-types de récepteurs de la somatostatine (SSTR1 à SSTR5) ont été clonés et caractérisés chez l'homme. Bien qu'ils partagent une structure commune de type récepteur couplé à la protéine G, chacun d'entre eux présente une **distribution tissulaire spécifique** et exerce des fonctions physiologiques distinctes.

- **SSTR1** : principalement exprimé dans le **système nerveux central** (cortex, hippocampe), mais aussi dans le **rein** et le **tissu pulmonaire**. Son rôle est surtout neuro-modulateur, impliqué dans la régulation de la transmission synaptique et dans le contrôle de l'excitabilité neuronale.
- **SSTR2** : le sous-type **le plus abondamment exprimé dans les tumeurs neuroendocrines**. On le retrouve dans le **pancréas**, le **tube digestif**, l'**hypophyse** et les **vaisseaux sanguins**. Il joue un rôle majeur dans l'inhibition de la sécrétion hormonale (insuline, glucagon, hormone de croissance) et constitue la principale cible des analogues thérapeutiques .
- **SSTR3** : présent dans le **rein**, le **système immunitaire**, ainsi que dans certaines régions cérébrales. Il est impliqué dans l'induction de l'**apoptose** et dans le contrôle de la prolifération cellulaire, ce qui en fait un récepteur d'intérêt dans le contexte des tumeurs exprimant ce sous-type.
- **SSTR4** : exprimé de manière prédominante dans le **poumon** et le **système nerveux central**, en particulier dans l'hippocampe. Il serait impliqué dans la modulation des processus inflammatoires et nociceptifs, mais son rôle physiopathologique reste encore partiellement élucidé.
- **SSTR5** : fortement exprimé dans le **pancréas** et l'**hypophyse**, où il contribue au contrôle de la sécrétion d'insuline et d'hormone de croissance. Sa co-expression fréquente avec SSTR2 renforce l'efficacité clinique des analogues de la somatostatine utilisés dans l'acromégalie et les tumeurs neuroendocrines.

L'expression hétérogène des SSTR selon les tissus normaux et tumoraux a une **traduction clinique directe**. D'une part, elle explique les effets variés de la somatostatine sur le plan physiologique (inhibition hormonale, modulation neurologique, régulation immunitaire). D'autre part, elle a permis le développement de **stratégies diagnostiques et thérapeutiques**

**ciblées**, notamment en médecine nucléaire avec les radioligands sélectifs de SSTR2, mais aussi en thérapie anticancéreuse en explorant les sous-types SSTR3 et SSTR5.

#### 7.4.1.6 Caractéristiques structurales et signalisation intracellulaire [179, 186-188]

Chaque sous-type de récepteur possède une organisation génétique et structurale propre, mais tous partagent la capacité d'inhiber l'adénylate cyclase via la protéine Gi. L'activation des SSTR entraîne également une diminution des flux calciques intracellulaires, une inhibition de l'exocytose hormonale et, dans certains cas, une activation des phosphotyrosine phosphatases. Ces mécanismes expliquent la puissante action inhibitrice de la somatostatine sur la sécrétion hormonale et la neurotransmission. En parallèle, la signalisation SSTR peut moduler la prolifération cellulaire en induisant une inhibition de la croissance tumorale. Cette propriété antiproliférative a suscité un intérêt majeur dans l'oncologie neuroendocrine, ouvrant la voie au développement thérapeutique des analogues.

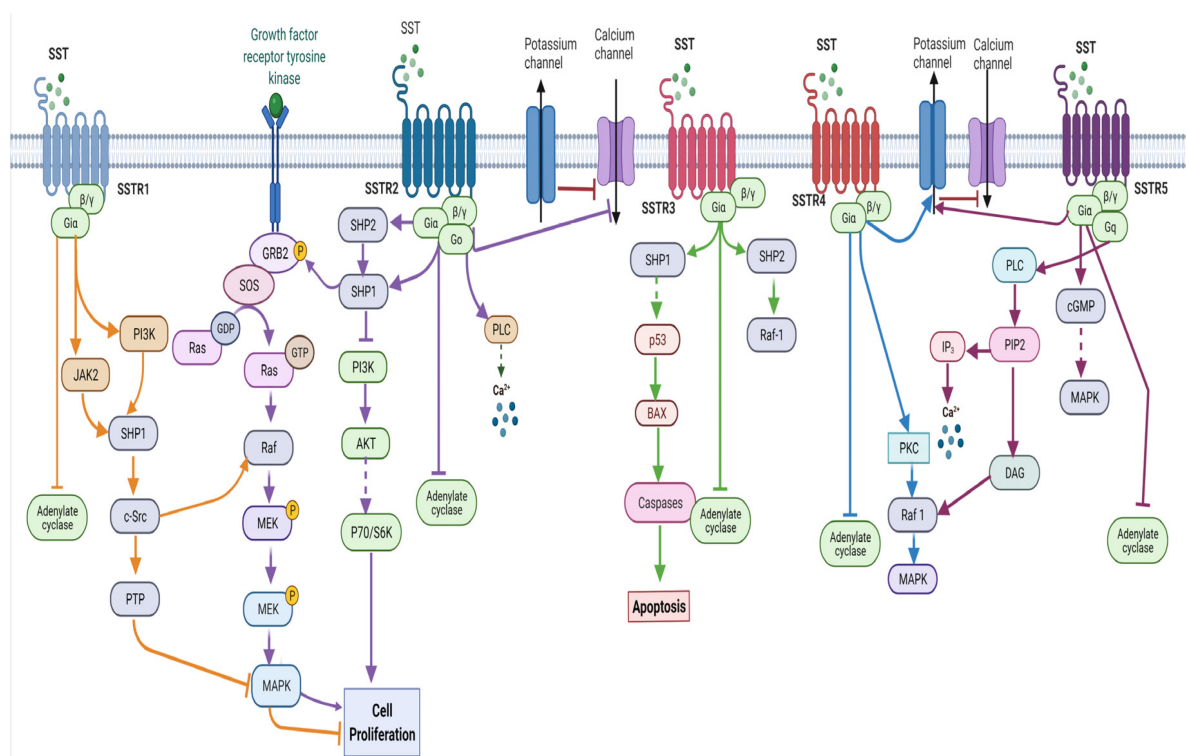


Figure 26: Schéma illustration des voies de signalisation de la somatostatine avec les différents récepteurs

#### 7.4.1.7 Applications thérapeutiques des analogues de la somatostatine froids [179, 188-191]

Les analogues de la somatostatine (SSA), tels que l'**octréotide**, le **lanréotide** ou le **pasiréotide**, imitent l'action physiologique de la somatostatine naturelle.

Ils se lient aux **récepteurs de la somatostatine** (principalement **SSTR2** et **SSTR5**) exprimés à la surface des cellules tumorales, entraînant :

- une **inhibition de la sécrétion hormonale** (insuline, gastrine, sérotonine, etc.) ;
- une **inhibition de la prolifération cellulaire** ;
- une **diminution de l'angiogénèse tumorale**.

Ces effets sont médiés via l'activation des protéines **G<sub>i</sub>**, entraînant une **inhibition de l'adénylate cyclase**, une **réduction du calcium intracellulaire** et l'**activation des phosphotyrosine phosphatases (PTP)**, bloquant la croissance cellulaire et la signalisation mitogénique.

Ces molécules reproduisent l'action inhibitrice de la somatostatine, tout en ayant une durée d'action prolongée.

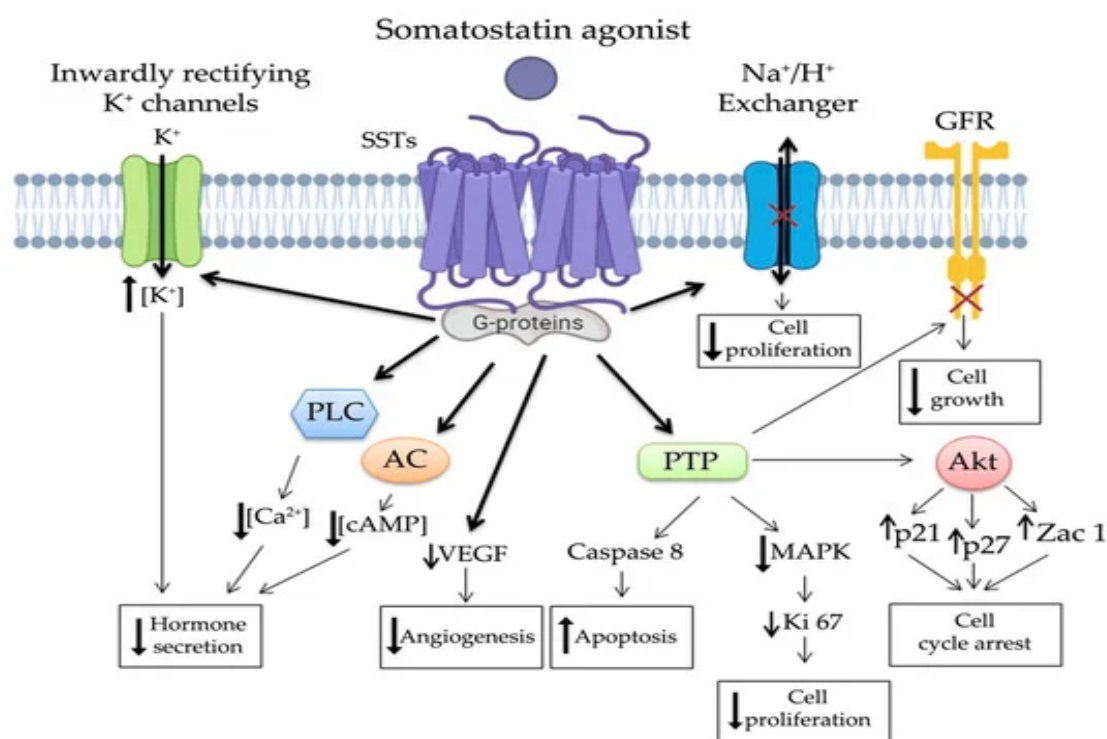


Figure 27: Action des analogues de la somatostaine

En pratique clinique, les analogues de la somatostatine sont devenus un pilier du traitement symptomatique des tumeurs neuroendocrines fonctionnelles, en réduisant les sécrétions hormonales responsables de syndromes cliniques (flush, diarrhée, hypoglycémies). De plus,

ils sont largement utilisés dans le traitement de l'acromégalie, où ils permettent de contrôler la sécrétion de l'hormone de croissance et de normaliser l'IGF-1 .

Des données expérimentales et cliniques suggèrent également un rôle antiprolifératif direct, conduisant à un ralentissement de la progression tumorale dans certains sous-groupes de patients.

#### **7.4.1.8 Imagerie des récepteurs de la somatostatine [173, 192, 193]**

La découverte de l'expression des SSTR dans les tumeurs neuroendocrines a révolutionné l'imagerie fonctionnelle en médecine nucléaire. L'utilisation d'analogues radiomarqués (octréotide marqué à l'Indium-111, puis dérivés au Gallium-68) permet de réaliser une scintigraphie ou une TEP spécifique des SSTR, offrant un outil performant pour le diagnostic, la stadification et la surveillance thérapeutique.

Initialement, les radioligands agonistes ont été privilégiés, car ils reproduisaient les interactions physiologiques de la somatostatine avec ses récepteurs. Toutefois, des travaux plus récents ont démontré que les antagonistes radiomarqués présentent une affinité de liaison plus élevée et permettent de révéler un plus grand nombre de sites récepteurs. Ces propriétés améliorent la sensibilité diagnostique et ouvrent de nouvelles perspectives dans l'évaluation des tumeurs neuroendocrines.

#### **7.4.1.9 Indications [194-196]**

La scintigraphie après administration des analogues de la somatostatines marqués est une technique d'imagerie fonctionnelle permettant la détection et la caractérisation des tumeurs exprimant des récepteurs de la somatostatine. Ses principales indications sont :

- **Diagnostic, localisation, recherche de récurrence et suivi thérapeutique** des tumeurs primitives neuroendocrines et de leurs métastases, ainsi que le suivi évolutif des patients porteurs ou suspects de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP).
- **Adénomes hypophysaires** sécrétants ou non sécrétants exprimant les récepteurs de la somatostatine.
- **Tumeurs d'origine du système sympathique**, incluant le phéochromocytome, le paragangliome, le neuroblastome et le ganglioneurinome.

- **Carcinome médullaire de la thyroïde**, en complément des autres examens d'imagerie pour le bilan d'extension ou la détection de récives.

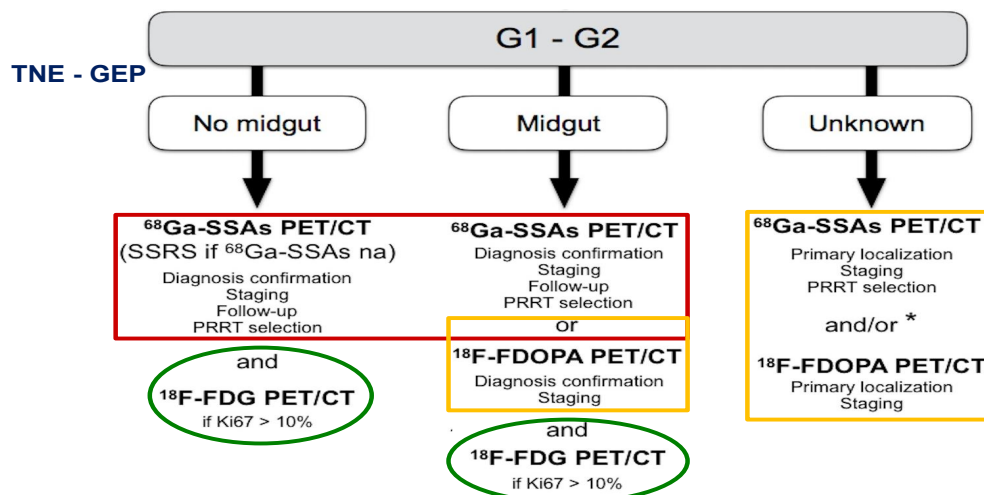


Figure 28: Indication des imageries moléculaires dans les TNE GEP

## 7.4.2 Générateurs <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc : [197, 198]

### 7.4.2.1 Présentation

Les générateurs de technétium ont été mis au point dans les années 1950 et leur conception s'est progressivement améliorée, tant en termes de qualité de l'éluat que de radioprotection. Le principe repose sur une colonne de chromatographie (souvent en alumine) sur laquelle est fixé le molybdène-99 sous forme de molybdate. Lors de l'élution avec une solution saline, seul le pertechnétate (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>) est libéré tandis que le <sup>99</sup>Mo reste retenu sur la colonne .

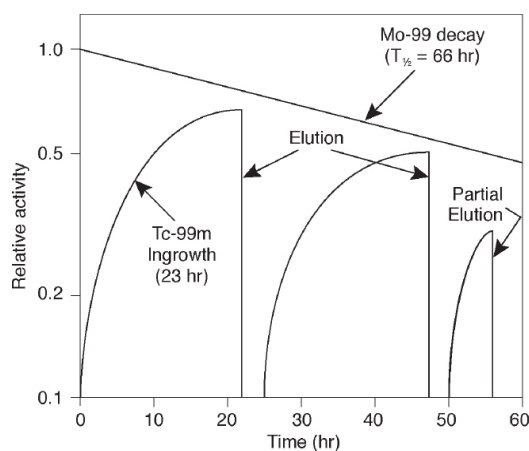


Figure 29: Désintégration radioactive

Deux types de générateurs sont connus :

- **les générateurs à colonne humide**, contenant en permanence une solution saline interne, aujourd'hui peu utilisés en raison des phénomènes de radiolyse et de baisse de rendement,
- **les générateurs à colonne sèche**, qui dominent la pratique actuelle grâce à une meilleure stabilité et une exposition réduite du personnel.



*Figure 30: Générateur de Molybdène [99Mo] / Technétium [99mTc]*

Certains fabricants ajoutent des capteurs de radicaux libres afin de limiter les effets de radiolyse, améliorant la fiabilité du système. Ces dispositifs, compacts et protégés par des blindages en plomb, constituent la principale source mondiale de  $^{99m}\text{Tc}$  pour les applications médicales.

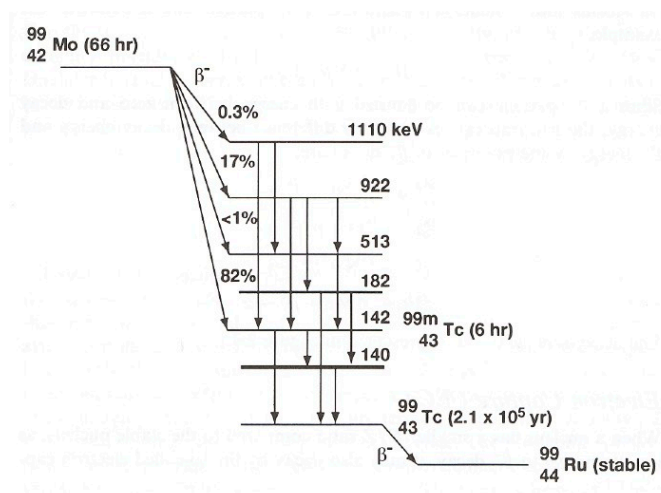
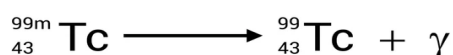


Figure 31: Décroissance du Molybdène  $^{99}\text{Mo}$  en technétium  $^{99m}\text{Tc}$  (instable) puis en  $^{99}\text{Tc}$  (Stable)

### 7.4.2.2 Technétium-99m : [198, 199]

#### 7.4.2.2.1 Propriétés physico-chimiques

Le technétium appartient au groupe VII B du tableau périodique, entre le manganèse et le rhénium, avec lesquels il partage de nombreuses similitudes chimiques. C'est un métal gris-argenté, stable à l'air sec mais se ternissant lentement en milieu humide. Sa configuration électronique fondamentale est  $[\text{Kr}] 4d^6 5s^1$ , ce qui lui confère une variété d'états d'oxydation allant de  $-I$  à  $+VII$ , les plus courants étant  $+VII$ ,  $+V$ ,  $+IV$  et  $+I$ .



shutterstock.com · 1964154664

Figure 32: Désintégration radioactive du technétium  $^{99m}$

À ce jour, 22 isotopes radioactifs du technétium ont été décrits, avec des masses comprises entre 90 et 111. Aucun isotope stable n'existe, ce qui fait du technétium, avec le prométhium, l'un des rares éléments légers sans isotope stable [21]. Parmi les isotopes de longue période figurent  $^{97}\text{Tc}$  ( $T_{1/2} = 2,6 \times 10^6$  ans),  $^{98}\text{Tc}$  ( $T_{1/2} = 4,2 \times 10^6$  ans) et  $^{99}\text{Tc}$  ( $T_{1/2} = 2,1 \times 10^5$  ans). Toutefois, l'isotope le plus utile en médecine nucléaire demeure le  $^{99m}\text{Tc}$ , dont la demi-vie est de 6,01 heures, offrant un compromis idéal entre disponibilité clinique et limitation de l'irradiation délivrée.

Le technétium se dissout facilement dans l'acide nitrique et l'acide sulfurique concentré, mais il est peu soluble dans l'acide chlorhydrique. Il possède également des propriétés particulières, comme une action inhibitrice vis-à-vis de la corrosion de l'acier et un comportement supraconducteur en dessous de 11 K .

#### **7.4.2.2 Chimie du technétium**

Le technétium peut adopter divers états d'oxydation, de  $-I$  à  $+VII$ , la stabilité dépendant fortement de la nature des ligands, des conditions de réaction et du potentiel rédox du milieu . Les complexes de  $Tc(V)$  sont souvent caractérisés par la présence d'atomes d'oxygène directement coordonnés au métal, associés à des ligands supplémentaires permettant une coordinence de 5 à 7. Aux degrés d'oxydation plus faibles ( $I$  et  $III$ ), le métal forme des complexes stables avec des ligands de type phosphines, isonitriles, arènes ou nitrosyles, généralement à géométrie octaédrique.

La chimie de coordination du technétium illustre bien la dualité de ses liaisons :

- **donation électronique** du ligand vers le métal (recouvrement orbitale HOMO-orbitales de vides),
- **rétro-donation** du métal vers le ligand (recouvrement orbitales d pleines-orbitales LUMO, typiquement  $\pi^*$ ) .

Ces caractéristiques rendent le  $^{99m}Tc$  particulièrement adapté au radiomarquage de nombreuses molécules biologiques.

#### **7.4.2.2.3 Per technétate de sodium ( $^{99m}TcO_4^-Na$ )**

Le per technétate de sodium constitue la forme la plus simple et la plus utilisée du technétium en pratique clinique. Il s'agit d'une solution aqueuse stérile, isotonique par ajout de chlorure de sodium, contenant des concentrations faibles de  $^{99m}Tc$  sous forme d'ion per technétate.

Ce radionucléide est obtenu majoritairement par élution de générateurs  $^{99}Mo/^{99m}Tc$  à l'aide d'une solution saline. L'activité spécifique dépend de l'intervalle entre les élutions, une fréquence quotidienne permettant d'obtenir les concentrations les plus élevées. Le per technétate présente des propriétés chimiques identiques quelle que soit sa forme isomérique ( $TcO_4^-$  ou  $TcO_4m^-$ ), ce qui peut influencer les étapes de réduction et de marquage des vecteurs biologiques.

### 7.4.2.3 Analogues radiomarqués de la somatostatine pour l'imagerie [136, 200, 201]

La première démonstration de faisabilité de la visualisation de tumeurs exprimant des récepteurs de la somatostatine (SSTR) a été obtenue avec le [ $^{123}\text{I-Tyr}^3$ ]-octréotide, dérivé par iodation électrophile de la tyrosine. Ce composé présentait une activité biologique et une affinité proches de la somatostatine native. Toutefois, plusieurs limites ont rapidement freiné son utilisation, notamment la complexité du radiomarquage, son coût élevé et surtout sa clairance hépatobiliaire, qui compliquait l'interprétation des images.

Afin de pallier ces limites, l'indium-111 a été introduit. Lié à l'octréotide par l'intermédiaire du chélateur DTPA, le [ $^{111}\text{In-DTPA}$ ]-octréotide (pentétréotide) a démontré une excellente capacité à imager les tumeurs exprimant les SSTR et leurs métastases, jusqu'à 24 h après injection. Ce radiopharmaceutique a été le premier agent approuvé par la FDA en 1994 sous le nom d'Octreoscan®, longtemps considéré comme la référence pour l'imagerie des tumeurs neuroendocrines. Cependant, les limites liées aux propriétés physiques de l'indium-111 (faible résolution, irradiation prolongée) ont orienté la recherche vers d'autres isotopes plus performants, tels que le technétium-99m pour la SPECT et le gallium-68 pour la TEP .

Outre leurs propriétés physiques favorables, le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  et le  $^{68}\text{Ga}$  sont disponibles via des générateurs cliniques, offrant un atout majeur en termes de disponibilité pour la pratique hospitalière.

#### 7.4.2.3.1 Marquage indirect pour le ciblage des récepteurs de la somatostatine

Pour stabiliser le complexe radioactif et permettre son couplage aux peptides, des **agents chélatants bifonctionnels (BFCA)** ont été développés. Deux grandes classes sont distinguées :

- **Ligands acycliques** : comme l'EDTA et surtout le DTPA, utilisés historiquement pour complexer l' $\text{In}^{111}$ , le  $^{90}\text{Y}$ , le  $^{177}\text{Lu}$  ou le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Bien que leur cinétique de complexation soit rapide, leur stabilité in vivo peut être limitée.
- **Ligands macrocycliques** : tels que le **DOTA** et le **NOTA**, qui offrent une stabilité thermodynamique et cinétique bien supérieure. Le DOTA est considéré comme le standard actuel, permettant le marquage avec de nombreux isotopes ( $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ). Le NOTA, de plus petite cavité, est privilégié pour des isotopes comme le  $\text{Cu-64}$  ou le  $\text{Ga-68}$ .

L'utilisation d'un **linker ou spacer** entre le chélateur et le peptide peut optimiser la biodistribution et préserver l'affinité pour les SSTR. Les techniques de chimie de couplage modernes, y compris la **click-chemistry**, facilitent la conjugaison stable et reproductible.

#### 7.4.2.3.2 Analogues de la somatostatine utilisés

Les analogues de la somatostatine (SSA) résultent de modifications ciblées de la séquence peptidique originale. L'octréotide (OC), premier peptide stabilisé, a servi de base à de nombreuses améliorations. Par exemple, l'introduction d'une tyrosine en position 3 (TOC) augmente l'affinité pour le SSTR2.

De même, la substitution du Thr(ol) par un Thr dans le TATE (DOTATATE) renforce encore cette affinité. Ces analogues, couplés à DOTA, ont permis de développer des radiopharmaceutiques robustes, utilisés aussi bien en imagerie qu'en thérapie (theranostic).

#### 7.4.2.4 Scintigraphie aux analogues de la somatostatine marqués à l'In-111 et au Tc-99m [201]

L'imagerie fonctionnelle des tumeurs neuroendocrines repose en grande partie sur la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SSTR). Historiquement, la molécule de référence a été le pentétréotide marqué à l'indium-111 ( $^{111}\text{In}$ -DTPA-octréotide, Octreoscan®), qui a longtemps représenté l'examen de choix dans ce domaine. Plus récemment, des analogues optimisés, notamment le Tektrotyd® ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-[D-Phe<sup>1</sup>, Tyr<sup>3</sup>]-octreotide), ont été développés pour améliorer la disponibilité et la qualité des images, tout en réduisant les contraintes logistiques liées à l'indium-111.

##### 7.4.2.4.1 Indium-111 et applications en scintigraphie [200]

L'indium ( $^{111}\text{In}$ ) est un élément métallique rare, appartenant au groupe des métaux pauvres. Sa faible disponibilité en fait une ressource non renouvelable, mais son utilisation en médecine nucléaire se justifie par ses propriétés radiophysiques adaptées à l'imagerie diagnostique. Sous forme de pentétréotide marqué, il se lie spécifiquement aux récepteurs SSTR2 exprimés par la majorité des tumeurs neuroendocrines, permettant ainsi une localisation précise des lésions.

Sur le plan physique, l'indium-111 possède une demi-vie de 2,8 jours, ce qui autorise la réalisation d'acquisitions tardives et favorise une bonne biodistribution. Sa désintégration

s'effectue par capture électronique, avec émission de photons gamma de 171 et 245 keV, énergies compatibles avec l'imagerie scintigraphique et le SPECT. Outre ses rayonnements gamma, l'indium-111 émet des électrons Auger et de conversion interne, ouvrant des perspectives dans le domaine de la radiothérapie vectorisée interne, même si son usage reste limité à l'imagerie en pratique clinique.

#### **7.4.2.4.2 Limites et évolution vers le technétium-99m [201]**

Si l'Octreoscan® a longtemps été considéré comme la référence, il présente plusieurs inconvénients : disponibilité restreinte de l'indium-111, coût élevé, exposition prolongée du patient, et qualité d'image parfois insuffisante pour la détection de micro-métastases. Ces limites ont motivé le développement de dérivés marqués au technétium-99m, un radionucléide plus accessible, disposant d'une énergie gamma optimale (140 keV) et d'une demi-vie plus courte (6 heures), garantissant une meilleure qualité d'image avec une dosimétrie plus favorable.

Le Tektrotyd®, marqué au  $^{99m}\text{Tc}$ , a ainsi progressivement supplanté l'Octreoscan® dans de nombreux centres, permettant une meilleure sensibilité diagnostique et une plus large diffusion de la scintigraphie des SSTR.

#### **7.4.2.5 Analogues marqués au Gallium-68 [1, 202-204]**

Les analogues de la somatostatine marqués au  $^{68}\text{Ga}$ , tels que le [ $^{68}\text{Ga}$ ]-DOTATOC, le [ $^{68}\text{Ga}$ ]-DOTATATE et le [ $^{68}\text{Ga}$ ]-DOTANOC, ont révolutionné l'imagerie TEP. Le  $^{68}\text{Ga}$  est obtenu à partir de générateurs  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ , utilisables jusqu'à un an, et présente une décroissance favorable ( $t_{1/2} = 67,8 \text{ min}$  ;  $\beta^+$  à 89%). Sa courte demi-vie limite l'irradiation du patient tout en permettant une acquisition d'images de haute qualité.

La flexibilité offerte par le marquage sur site à partir du générateur rend le  $^{68}\text{Ga}$  particulièrement intéressant par rapport au  $^{18}\text{F}$ , qui nécessite un cyclotron. Ces caractéristiques expliquent pourquoi le  $^{68}\text{Ga}$  est devenu l'isotope de choix pour l'imagerie fonctionnelle des tumeurs neuroendocrines.

Le chélateur **DTPA** a progressivement été remplacé par le **DOTA** (acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique), en association avec la modification de certains acides aminés, permettant la mise au point de plusieurs radiopharmaceutiques dont les plus utilisés sont le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC et le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. D'autres

chélateurs compatibles avec la chimie du gallium-68, tels que le **NOTA**, le **HBED**, le **TRAP** ou encore le **NOPO**, sont également envisageables.

La scintigraphie **PET/CT au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-analogues de la somatostatine** a été développée au début des années 1990 et s'impose désormais comme la norme de référence pour l'imagerie des **tumeurs neuroendocrines (TNE)**. Parmi ces analogues, les plus utilisés en pratique clinique sont le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC et le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.

La synthèse du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-analogue repose sur trois composants principaux :

1. le **radionucléide gallium-68** ;
2. un **chélateur macrocyclique** (le DOTA ou tétraxétane ; nom IUPAC : acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-tétraacétique) ;
3. un **peptide analogue de l'octréotide** (TATE : Tyr<sup>3</sup>-octreotate ; NOC : Phe<sub>1-1</sub>-Nal<sub>3</sub>-octreotide ; TOC : Tyr<sup>3</sup>-octreotide).

Ces trois radiotraceurs présentent une affinité élevée pour le récepteur SSTR2, supérieure à celle du pentétréotide. Le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC se caractérise par une affinité marquée pour les récepteurs **SSTR2 et SSTR5**, tandis que le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC cible préférentiellement les récepteurs **SSTR2, SSTR3 et SSTR5**. En comparaison, le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE présente une affinité encore plus spécifique et plus forte pour **SSTR2**.

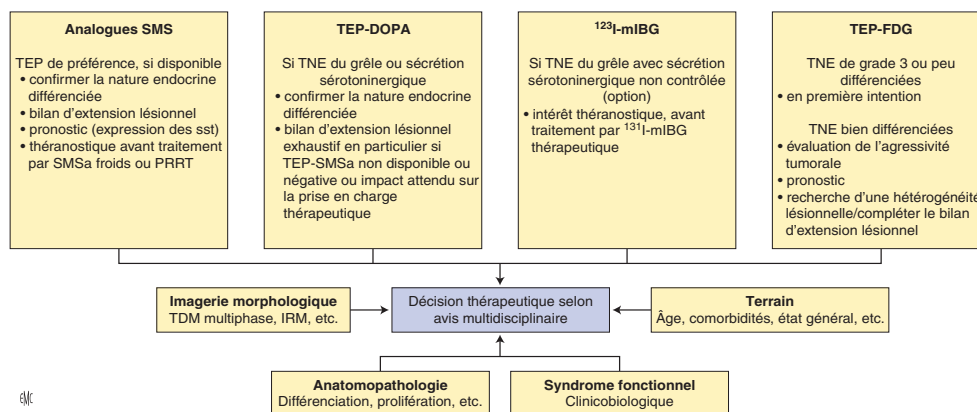
Les analogues de la somatostatine marqués au gallium-68 possèdent une **élimination bilio-digestive et urinaire**, et leur fixation physiologique s'observe notamment au niveau de la **rate, des reins, du foie, de la thyroïde et de l'hypophyse**. Toutefois, la haute résolution spatiale de la TEP permet une excellente visualisation des **surrénales** et du **pancréas**.

L'indication principale de la PET/CT au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA repose sur l'évaluation des TNE, qui expriment généralement une forte densité de récepteurs SSTR. Elle permet ainsi :

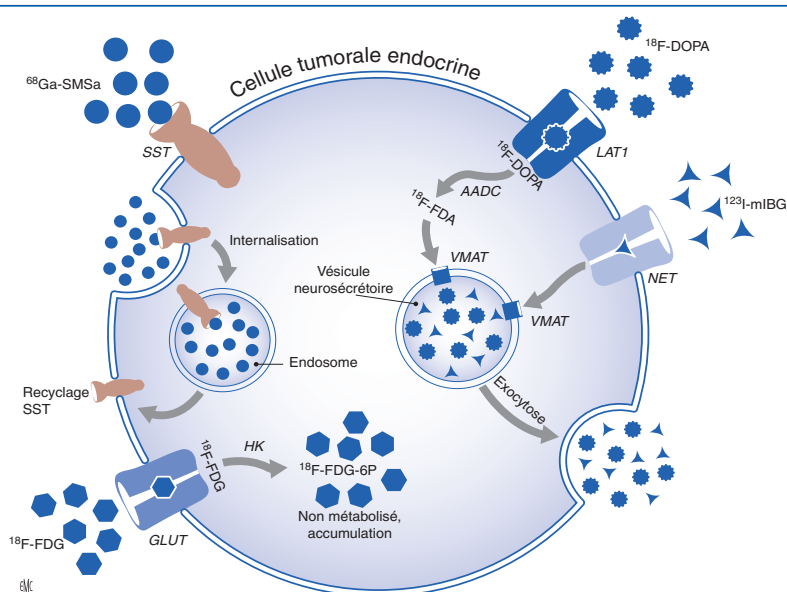
- la **localisation du site tumoral primaire** et la détection des métastases régionales ou à distance ;
- le **suivi évolutif des patients**, afin de détecter des lésions résiduelles, récidivantes ou progressives ;

- la **caractérisation de l'expression des SSTR dans les cellules tumorales**, fournissant un outil non invasif précieux pour sélectionner les patients candidats à un traitement par analogues de la somatostatine (froids ou radiomarqués) .

La TEP au gallium-68-DOTA présente une sensibilité nettement supérieure (97 %) à celle de la scintigraphie au pentétréotide (52 %), ce qui en fait l'examen de choix lorsque la précision du bilan d'extension est essentielle, notamment avant une chirurgie lourde. Toutefois, il n'existe pas de preuve formelle permettant de recommander un analogue particulier (DOTATOC, DOTANOC ou DOTATATE) de façon systématique .



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



*Figure 33: Mécanismes de captation et de rétention cellulaires des principaux médicaments radiopharmaceutiques utilisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques*

*mIBG : méta-iodo-benzylguanidine ; SMSa : analogues de la somatostatine ; 18F-DOPA : 6-fluoro-(18F)-L-3,4- dihydroxyphénylalanine ; FDG : fluorodésoxyglucose ; FDA : fluorodopamine ; AADC : aromatic l-amino acid decarboxylase ; VMAT : vesicular monoamine transporter ; NET : norepinephrine transporter ; LAT1 : L-type amino acid transporter 1 ; GLUT: glucose transporter ; sst : sous-types des récepteurs de la somatostatine.*

#### 7.4.2.6 Scintigraphie aux analogues de la somatostatine marqués au Technétium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC) [205-208]

##### 7.4.2.6.1 Présentation du radiopharmaceutique

De nombreux efforts ont été consacrés au développement d'analogues de la somatostatine marqués au  $^{99m}\text{Tc}$ , utilisant différents systèmes de chélation. Parmi eux, le complexe **HYNIC-D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octréotide** (acide 6-hydrazinonicotinique-D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octréotide), mis au point par la société Polatom en 2005, a marqué une étape importante. Le système repose sur l'utilisation du **HYNIC** comme chélateur principal, associé à la **tricine** et à l'**EDDA (acide éthylènediamine-N,N'-diacétique)** comme coligands, permettant la formation d'un complexe stable avec le  $^{99m}\text{Tc}$ .

L'originalité de cette conception réside dans l'optimisation de la stabilité thermodynamique et cinétique du chélate, tout en préservant les propriétés de liaison de l'octréotide aux récepteurs de la somatostatine. Ainsi, le Tektrotyd® s'est imposé comme une alternative robuste et disponible à la scintigraphie à l' $^{111}\text{In}$ -pentetreotide, avec un impact significatif dans la prise en charge diagnostique des tumeurs neuroendocrines (TNE).

##### 7.4.2.6.2 Principaux constituants du complexe

- **Radionucléide** :  $^{99m}\text{Tc}$ , émetteur gamma à 140 keV, utilisé pour le diagnostic.
- **Vecteur** : analogue d'octréotide (D-Phe<sup>1</sup>, Tyr<sup>3</sup>), ciblant les récepteurs de la somatostatine.
- **Bifunctional chelator (BFC)** : HYNIC, formant le chélate métallique avec stabilité accrue.
- **Coligand 1 (linker)** : Tricine, jouant un rôle de pont entre le métal et le vecteur.
- **Coligand 2 (spacer)** : EDDA, assurant une distance stérique entre le métal et le peptide, réduisant l'interférence structurale, et modulant la pharmacocinétique (lipophilie/hydrophilie).

##### 7.4.2.6.3 Préparation du produit radiomarqué

Le kit pharmaceutique **Tektrotyd®** est présenté sous forme de deux flacons de verre de 10 mL, scellés par un bouchon en caoutchouc et une capsule aluminium déchirable, contenant

une poudre lyophilisée destinée à la préparation d'une solution injectable. Le radionucléide n'est pas fourni dans la trousse. Les kits doivent être conservés entre 2 et 8 °C.

- **Flacon 1** : HYNIC-[D-Phe<sup>1</sup>, Tyr<sup>3</sup>-octréotide] (sous forme de sel TFA), excipients : chlorure d'étain dihydraté, tricine, mannitol, azote.
- **Flacon 2** : EDDA (acide éthylènediamine-N,N'-diacétique), excipients : hydrogénophosphate de disodium dodécahydraté, hydroxyde de sodium, azote .

La préparation du complexe <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC est réalisée en conditions aseptiques, conformément aux bonnes pratiques de radiopharmacie. La procédure standard est la suivante :

1. Dissoudre le contenu du flacon 2 avec 1 mL de solution saline stérile, homogénéisé 15s.
2. Prélever 0,5 mL et transférer dans le flacon 1, en équilibrant les pressions. Agiter doucement 30 s.
3. Ajouter 60 mCi de pertechnétate de sodium (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>) stérile, puis homogénéiser.
4. Chauffer le flacon 1 dans un bain-marie à 100 °C pendant 10 min.
5. Laisser refroidir à température ambiante (≈30 min, sans refroidissement forcé).
6. Ajuster le volume final à 5 mL si nécessaire avec NaCl 0,9 %.
7. Conserver à <25 °C et utiliser dans les 4 h suivant la préparation.
8. Un flacon radiomarké peut être utilisé pour deux patients (≈20 mCi chacun) [76].

Le kit non radiomarké peut être conservé **12 mois** entre 2 et 8 °C [77].

#### 7.4.2.6.4 Contrôle qualité du radiopharmaceutique

Avant administration, la **pureté radiochimique (PRC)** du <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC doit être vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCM). Le rendement radiochimique attendu doit être ≥ **95 %** [78].

- **Phase mobile A** : méthyléthylcétone (MEC) → migration du <sup>99m</sup>Tc libre, Rf = 0,5–1,0.
- **Phase mobile B** : acétonitrile/eau (1:1) → migration des colloïdes de Tc, Rf = 0–0,3.
- **Échantillon** : dépôt de 5 µL de la préparation finale.

La radioactivité des zones est mesurée à l'aide d'un activimètre, et la PRC est calculée selon la formule :

où **A1** et **A2** représentent la radioactivité mesurée et **MVP** le bruit de fond [79].

Un rendement supérieur à 95 % confirme la stabilité du complexe radiopharmaceutique. En dessous de ce seuil, le lot doit être écarté [80].

#### 7.4.2.6.5 Administration et posologie

Le radiopharmaceutique doit être préparé par radiomarquage avant administration. Chez l'adulte, l'activité recommandée se situe entre **370 et 740 MBq** en injection intraveineuse unique [56].



Figure 34: Kit froid HYNIC-D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octréotide

La dose efficace associée à l'administration de 740 MBq est d'environ **3,8 mSv**, ce qui reste compatible avec les standards de radioprotection.

- 4. Paramètres liés au patient et au radiopharmaceutique
- *Activité injectée*
  - **<sup>111</sup>In-pentétréotide** : 150–220 MBq (IAEA, EANM).
  - **<sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC** : 600–740 MBq (optimisation possible selon poids).
- *Temps d'acquisition post-injection*
  - **<sup>111</sup>In** : 24 h (±3 h) et parfois 48 h pour optimiser le contraste.
  - **<sup>99m</sup>Tc** :
    - Images corps entier précoce: 20 min à 1h post-injection

- Images corps entier tardives: 2–4 h post-injection (biodistribution plus rapide).
- Acquisition tomoscintigraphique:
  - Modalités d'acquisition des images

L'imagerie est généralement réalisée à plusieurs temps post-injection :

- **1 à 2 heures** : images initiales, utiles pour comparaison et analyse de l'activité abdominale,
- **4 heures** : acquisition standard pour l'imagerie corps entier et les examens régionaux,
- **24 heures** : acquisitions tardives, indiquées pour clarifier des fixations abdominales douteuses [58].

Les protocoles incluent le plus souvent un **balayage corps entier** à 4 heures (matrice 64×64, 60 projections de 25 secondes, vitesse 3 cm/min), complété par des images statiques et des acquisitions **TEMP/TEMP-CT** régionales (thorax, abdomen) .

#### **7.4.2.7 Préparation du patient**

Une hydratation adéquate et une diurèse stimulée sont recommandées pour réduire l'irradiation rénale. L'optimisation de l'imagerie abdominale peut être obtenue par un régime liquide débuté deux jours avant l'examen et l'administration de laxatifs la veille .

Chez les patients traités par **analogues de la somatostatine**, il est préférable d'interrompre le traitement afin d'éviter un blocage compétitif des récepteurs :

- 3 jours pour les analogues à courte durée d'action,
- 3 à 5 semaines pour les analogues à longue durée d'action (lanréotide, octréotide) .

Cependant, cette interruption n'est pas toujours tolérable, notamment chez les patients porteurs d'insulinomes ou de syndromes carcinoïdes sévères, où le risque d'hypoglycémie ou de rebond symptomatique doit être considéré.

#### **7.4.2.8 Interprétation des images**

Une scintigraphie positive au <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC traduit une forte densité locale de récepteurs de la somatostatine, mais n'est pas spécifique aux TNE gastro-entéro-pancréatiques . Des fixations peuvent être observées dans :

- les tumeurs d'origine de la crête neurale (paragangliomes, neuroblastomes, phéochromocytomes, carcinomes médullaires thyroïdiens),
- les adénomes hypophysaires,
- les carcinomes bronchiques à petites cellules,
- les méningiomes,
- certains cancers du sein, lymphomes et pathologies inflammatoire.

Chez certains patients, notamment porteurs d'insulinomes, la densité de récepteurs peut être insuffisante pour visualiser les lésions .

- Biodistribution : Le  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC se fixe préférentiellement sur les sous-types 2 et 5 des récepteurs de la somatostatine, et dans une moindre mesure sur le sous-type 3 .
- Fixation rapide (10 minutes) dans la **rate, les reins** et les tumeurs exprimant les récepteurs.
- Rapport tumeur/bruit maximal observé à **4 heures**, avec visibilité persistante des lésions jusqu'à **24 heures**.
- Une faible excrétion digestive peut être observée sur les images tardives .
- Élimination : L'élimination est principalement urinaire, avec une contribution hépatique mineure. L'activité résiduelle sanguine est inférieure à 5 % du total injecté quel que soit le temps post-injection [68].
- Dosimétrie : La dose efficace résultant de 740 MBq est d'environ **3,8 mSv** pour un adulte de 70 kg. L'organe critique est le rein, recevant une dose absorbée de **15,4 mGy**. Des études de dosimétrie, ont permis d'estimer la distribution de dose patient-spécifique. Ces travaux ([Grimes et al., 2011](#)) confirment une irradiation acceptable et comparable aux autres analogues radiomarqués de la somatostatine.

### 7.4.3 Paramètres d'acquisition en SPECT/CT pour la scintigraphie aux analogues de la somatostatine

#### 7.4.3.1 Paramètres d'acquisition SPECT [209-211]

##### 7.4.3.1.1 Collimateurs

Le choix du collimateur dépend du radio-isotope utilisé :

- **<sup>111</sup>In-pentétréotide (Octreoscan®)** : énergie 171 et 245 keV → collimateur **moyenne énergie (MEGP)** pour réduire la pénétration septale.
- **<sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC (Tektrotyd®)** : énergie 140 keV → collimateur **basse énergie, haute résolution (LEHR)** recommandé.

Le compromis se fait entre **résolution spatiale** (collimateur HR) et **sensibilité** (collimateur GP).

- Fenêtres d'énergie :

Diffère selon le type d'isotope utilisé :

- **<sup>111</sup>In** : deux fenêtres centrées à 171 keV ( $\pm 10\%$ ) et 245 keV ( $\pm 10\%$ ).
- **<sup>99m</sup>Tc** : une fenêtre à 140 keV ( $\pm 10\%$ ).
- Certaines recommandations (IAEA, EANM) proposent une **fenêtre secondaire étroite** pour la correction de diffusion (scatter correction).
- **Matrice et taille des pixels**
  - **Matrice d'acquisition** : 128 × 128 (recommandée) ; 64 × 64 possible si comptage limité.
  - **Taille des pixels** : idéalement 3,5–4,5 mm pour optimiser la résolution sans accroître exagérément le bruit.
- **Nombre de projections et durée**
  - **Nombre de projections** : 60–128 pas (30–64 par demi-cercle).
  - **Durée par projection** : 20–40 s pour <sup>111</sup>In, 15–25 s pour <sup>99m</sup>Tc.
  - **Arc couvert** : 360° (recommandé pour abdomen et thorax), 180° parfois acceptable pour le thorax si contrainte de temps.

Le comptage : L'**IAEA** recommande un compromis assurant au moins **500 000 à 1 000 000 de comptes totaux** par SPECT pour limiter le bruit statistique [IAEA, 2009].

- **Temps d'acquisition total**
- $^{111}\text{In}$  : 25–40 minutes (du fait de la moindre activité injectée et de l'énergie plus élevée).
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  : 15–25 minutes (activité plus élevée, meilleure sensibilité).
- **Reconstruction**
- **Méthode :**
- OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) privilégiée, avec 2–4 itérations et 8–12 sous-ensembles.
- Filtres post-reconstruction: Butterworth (cut-off 0,5–0,6 cycles/cm, ordre 5–10).
- **Corrections appliquées :**
- correction d'atténuation par CT,
- correction de diffusion (scatter) si disponible,
- Correction de la réponse du collimateur (Resolution Recovery).

#### 7.4.3.2 Paramètres d'acquisition CT [211][219]

- **Rôle du CT**
- **Correction d'atténuation (AC)** : améliore la quantification et la qualité d'image.
- **Fusion anatomique** : localisation précise des lésions.
- **Imagerie diagnostique** : possible si protocole optimisé (injection de produit de contraste).
- **Protocole standard de CT basse dose (correction d'atténuation)**
- **Tension tube** : 110–130 kV.
- **Courant** : 30–80 mAs (selon morphotype).
- **Épaisseur de coupe** : 3–5 mm.
- **Pas (pitch)** : 1–1,5.

- **Optimisation dosimétrique** : dose efficace inférieure à 2–4 mSv pour un CT de correction.
- **Protocole CT diagnostique (optionnel)**
- **Tension tube** : 120–140 kV.
- **Courant** : 150–250 mAs.
- **Épaisseur de coupe** :  $\leq 2$  mm pour analyse fine des structures.
- **Contraste iodé IV** : injection 80–120 mL, acquisition multiphasique (portal, tardif). Dose efficace plus élevée (6–15 mSv), réservée aux indications précises (bilan initial, caractérisation des lésions hépatiques, ganglionnaires).

#### **7.4.3.3 Performances de la TEMP-TDM [219][209]**

L'hybridation **tomoscintigraphie–tomodensitométrie (TEMP-TDM)** représente un progrès majeur en imagerie des tumeurs neuroendocrines.

- **Optimisation de la dosimétrie** : les protocoles TDM utilisés pour la fusion avec la scintigraphie sont adaptés afin de délivrer une dose 2 à 3 fois plus faible que celle des scanners diagnostiques, tout en assurant une localisation anatomique précise.
- **Correction d'atténuation** : elle améliore significativement l'intensité et le contraste des images, réduisant les artefacts.
- **Caractérisation des fixations physiologiques** : par exemple, la fixation pancréatique physiologique au niveau du processus uncinatus ou l'élimination biliaire duodénale sont mieux différenciées des lésions pathologiques.
- **Amélioration de la topographie des lésions** : le couplage TEMP-TDM permet une localisation fine des petites lésions, notamment osseuses ou hépatiques.
- **Valeur ajoutée diagnostique** : il permet de confirmer de vrais négatifs fonctionnels, par exemple en différenciant une absence de fixation d'un kyste biliaire bénin ou en évaluant le pronostic d'une carcinose péritonéale de TNE peu différenciée.
- **Exploration tridimensionnelle** : la fusion des données fonctionnelles (TEMP) et anatomiques (TDM) améliore la détection des lésions, surtout au niveau du squelette.

Cette technique n'augmente pas forcément la sensibilité globale, mais améliore nettement la **spécificité** de l'examen.



## 8 MATERIEL ET METHODES

### 8.1 Design de l'étude

- **Type** : étude prospective comparative monocentrique.
- **Population** : patients deux sexes, avec confirmation histologique de TNE bien différenciée , consentement éclairé.
- **Période de recrutement** : d'octobre 2022 jusqu'au mois de septembre 2025.

### 8.2 Objectifs de l'étude

#### 8.2.1 Objectif principal

- Évaluer la performance diagnostique de la **scintigraphie <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-octreotide (Tektrotyd®)** comparée à la TDM/IRM dans la détection et le suivi des tumeurs neuroendocrines (TNE), en termes de sensibilité, spécificité, concordance et valeur ajoutée de l'imagerie fonctionnelle.

#### 8.2.2 Objectifs secondaires

- Préciser le rôle de la **scintigraphie <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-octreotide (Tektrotyd®)** dans les NET-CUP, en termes de capacité à localiser le primitif et à orienter le bilan initial.
- Déterminer la valeur du Tektrotyd dans la sélection des patients candidats à la radiothérapie interne vectorisée (PRRT) à **l'aide du score de Krenning et** Apprécier la performance selon le grade tumoral et le score de Krenning, **afin de corrélér la densité réceptoriale avec l'éligibilité au Lutathera®.**
- Évaluer l'impact du protocole d'acquisition (**images précoces vs tardives, apport du SPECT/CT, reconstruction OSEM 3D, scanner injecté** ) sur la détection et la précision diagnostique.

### 8.3 Matériels et méthode

#### 8.3.1 Méthode

- **Type d'étude** : Etude prospective comparative monocentrique.
- **Période de recrutement** : d'octobre 2022 jusqu'au mois de septembre 2025.
- **Lieu**: au sein du service de Médecine Nucléaire du CLCC CHU Annaba.

- **Population** : confirmation histologique de TNE, consentement éclairé.

### **8.3.2 Matériel**

Cette étude prospective a été menée sur les patients suivis pour toutes tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-entéro-pancréatiques, pulmonaire ou d'origine inconnue, orientés par différents centres d'oncologie de l'est de l'Algérie ou des cas discutés en **réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) TNE** à Annaba et Constantine, entre octobre 2022 et septembre 2025.

### **8.3.3 Critères d'inclusion**

Les patients retenus pour l'étude devaient répondre aux critères suivants :

- Présence d'une **preuve histopathologique confirmant une tumeur neuroendocrine bien différenciée** (grades G1, G2 et G3 selon la classification WHO 2022).
- Réalisation d'une scintigraphie fonctionnelle au <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-octreotide (**Tektrotyd®**) et d'une **imagerie morphologique (TDM et/ou IRM)**.
- Disponibilité complète des données cliniques, biologiques et radiologiques.

### **8.3.4 Critères de non inclusion**

Ont été exclus :

- Patients présentant des **TNE peu différenciées ou de grade G3** avec Ki-67 >20 %.
- Les patients présentant des phéochromocytomes, des paragangliomes et des CMT
- Les suspicions de TNE sans confirmation histologique.
- Dossiers incomplets
- Refus du patient.
- Patiente enceinte.

### 8.3.5 Cohorte finale et calcul d'échantillon

C'est une étude exhaustive qui a inclus l'ensemble des patients répondants aux critères d'inclusion. Pour une étude monocentrique, et un recrutement sur un bassin de 10 millions d'habitants et une hypothèse d'une :

- sensibilité  $\approx 90\%$ , précision  $\pm 5\%$ ,  $\alpha=0,05$ , puissance  $80\%$ .
- La cohorte doit contenir  $\approx 80$  patients.

Sur **121 patients** atteints de TNE initialement identifiés, **84 patients** ont été inclus dans l'analyse finale. La population comprenait :

- Des **TNE gastro-entéro-pancréatiques confirmées** (pancréatiques, gastriques, intestinales).
- Des **TNE pulmonaires confirmées**.
- Des **TNE d'origine inconnue (NET-CUP)**, pour lesquelles le site primitif n'était pas identifiable initialement par l'imagerie morphologique.
- Autres localisations de **TNE confirmées**.

### 8.3.6 Déroulement de l'étude [210]

- Nous avons sélectionné nos patients sur base de preuve anatomopathologique sur le site primitif (Pièce opératoire ou biopsie) ou métastatique (biopsie) avec preuve de tumeur neuroendocrine bien différenciés Ki67 inférieur à 20 Grade 1,2 et 3.
- **Examen 1** : CT thoraco-abdomino-pelvien injecté et IRM hépatique si suspicion métastatique.et/ou TNE pancréatique (multiparamétrique avec Gadolinium) .
- Pour les TNE primitif gastrique les résultats de la Fibroscopie initiale ou de contrôle après chirurgie a été demandée ou faite par la suite.
- **Examen 2** : scintigraphie  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-octreotide (Tektrotyd®) — 740 MBq  $\pm 10\%$ , planar + SPECT/CT à 4–6 h post-injection
- **Intervalle** entre examens  $\leq 30$  jours avec un maximum de 90 jours pour raison de l'évolution lente des lésions et des considérations dosimétriques [14, 212, 213]

## 8.4 Examen scintigraphique au $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-octreotide (Tektrotyd®) :

A. Préparation du radiopharmaceutique au laboratoire chaud 740 MBq  $\pm$ 10 %, planar + SPECT/CT à 4–6 h post-injection.

B. Acquisitions scintigraphiques :

1) Acquisition Corps Entier :

- Les balayages précoces ont tous été fait à une vitesse de Balayage entre 8 et 10 cm par seconde ; l'acquisition a été faite 1h post injection avec une Matrice 1028x256.
- Les balayages tardifs étaient fait 4h post injection avec la même vitesse de balayage et la même matrice que les images précoces.

2) Acquisition SPECT

- **Caméra** : Gamma-caméra double tête couplée à une scanner 16 barrettes de la marque Siemens Intevo Bold (SPECT/CT) ainsi que sur un SPECT Siemens Evo Excel.
- **Collimateur** : LEHR (Low Energy High Resolution).
- **Énergie** : 140 keV  $\pm$  10 %.
- **Mode d'acquisition** : rotation de **180° par détecteur** (soit 360° au total).
- **Nombre de projections** : selon protocole standard de la caméra (typiquement 60 projections par tête).
- **Temps par projection** : **40 à 45 secondes**.
- **Matrice d'acquisition** : **128 × 128**.
- **Zoom** : **1,0 à 1,2** selon la morphologie du patient.
- **Voxel approximatif** : 4,8–5 mm.

- **Fenêtre photoélectrique** : centrée sur 140 keV avec  $\pm 10\%$ .
- **Acquisition en respiration libre.**
  - 3) Reconstruction (SPECT)
- **Méthode de reconstruction** : itérative **OSEM** (*Ordered Subsets Expectation Maximization*).
- **Paramètres de reconstruction** : 4 itérations  $\times$  8 sous-groupes (subsets).
- **Corrections appliquées** :
  - Correction d'atténuation basée sur le CT (AC).
  - Correction de diffusion (scatter correction).
  - Correction de la réponse en énergie.
- **Filtrage post-reconstruction** : filtre **Gaussien** doux ( $\sigma \approx 6-8$  mm) pour réduire le bruit.
- **Modélisation de la réponse spatiale (PSF)** : activée si disponible.
- **Matrice de reconstruction** : identique à celle de l'acquisition ( $128 \times 128$ ).

C. Paramètres CT (correction d'atténuation et fusion anatomique)

- **Type de CT** : low-dose (faible dose) pour la correction d'atténuation et la localisation anatomique.
- **Tension (kVp)** : 120 kVp.
- **Courant (mAs)** : 40 mAs, ajusté à la morphologie du patient (ou mode automatique).
- **Pitch** : 1,0 à 1,5.
- **Temps de rotation** : 0,8–1,0 s.
- **Épaisseur de coupe** : 3 mm.
- **Incrément de reconstruction** : 3 mm.
- **Filtre de reconstruction (kernel)** : soft / standard (ex. B31s).
- **CTDIvol moyen** : 1–3 mGy.

- **Respiration** : calme, en respiration libre.
- **Fusion** : automatique entre SPECT et CT, vérifiée sur les coupes transverses.

**Examen 2** : CT thoraco-abdomino-pelvien injecté et IRM hépatique si suspicion métastatique et/ou TNE pancréatique (multiparamétrique avec Gadolinium)

**Intervalle** entre examens d'imagerie conventionnelle et la scintigraphie aux analogues de la somatostatine est  $\leq 30$  jours avec un maximum de 90 jours pour raison de l'évolution lente des lésions et des considérations dosimétriques.

## **8.5 Référence diagnostique (gold standard)**

Histopathologie sur (pièce opératoire ou biopsie du primitif ou site métastatique) comparaison des examens d'imagerie conventionnelle ( TDM/ IRM) et fonctionnelle (Scintigraphie  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-octreotide (Tektrotyd®))

## **8.6 Collecte des Données:**

Le questionnaire élaboré par nous même et validé par le SEMEP et qui comporte les parties suivantes (ANNEXE1)

## **8.7 Traitement des Données**

### **8.7.1 Lecture et Interprétation :**

- L'interprétation des images de scintigraphie au  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-octreotide (Tektrotyd®) a été réalisée de manière indépendante et en aveugle ( sans connaissance de l'examen de référence) par un médecin nucléaire. Les résultats ont ensuite été confrontés aux données morphologiques issues des comptes rendus de la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) et/ou de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), réalisées dans le cadre du bilan d'extension des tumeurs neuroendocrines.
- Pour les tumeurs neuroendocrines gastriques, une fibroscopie œso-gastroduodénale à visée diagnostique ou de surveillance a également été prise en compte.
- En cas de discordance : Un troisième avis de nucléariste ou de radiologue ou des deux.

- La retranscription des données et la saisie, le contrôle et l'analyse des données a été fait sur un questionnaire ( ANNEXE 2) puis sur Excel , Epi info, SPSS en utilisant des tests statistiques.

### **8.7.2 Données enregistrées :**

- Données démographiques, score Ki-67 et grade tumoral.
- Lésions : localisation, nombre.
- Détection par modalité (oui/non) au niveau patient et par lésion.

### **8.7.3 Analyses statistiques :**

- Sensibilité, spécificité, VPP, VPN, exactitude (IC 95%).
- **Test d'indépendance ( Khi2)**
- **Comparaison** via test de McNemar.
- **Kappa** pour concordance.
  - Seuil de signification :  $p < 0,05$ .

## **8.8 Aspects éthiques**

Notre étude a été conduite dans le respect des principes éthiques énoncés dans la Déclaration d'Helsinki (consentement éclairé).

Nous n'avons pas eu besoin de l'accord du comité d'éthique, notre étude ne relève pas d'une recherche interventionnelle et s'inscrit dans le cadre d'une analyse prospective des données disponibles des examens demandés (TDM et IRM) et disponibles à notre niveau ( scintigraphie <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-octreotide (Tektrotyd®).

## **8.9 Critères de jugement**

### **8.9.1 Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal est la **performance diagnostique** de la scintigraphie au **99mTc-HYNIC-octréotide (Tektrotyd®)** dans la détection et le suivi des tumeurs neuroendocrines, comparée à l'imagerie morphologique conventionnelle (TDM et/ou IRM).

En scintigraphie, toute fixation focale du radiotracteur observée sur les images scintigraphiques, en dehors des zones d'élimination physiologique (digestive, urinaire, vésicale etc.), et associée à un substratum anatomique (taille, densité...etc ) superposable aux foyers de fixation sur les images de fusion SPECT/CT. Ces lésions ont été retenue comme lésion spécifique de TNE et donc d'un examen scintigraphique positif. Un score de krenning a été attribué à chaque lésion retenue et comparé aux autres parametres comme le grading.

Le score de krenning

- **0** : Aucune absorption (fixation).
- **1** : Très faible absorption.
- **2** : Absorption égale ou inférieure au foie.
- **3** : Absorption supérieure au foie.
- **4** : Absorption supérieure à la rate (l'organe de référence le plus intense).

**Non malin :**

- Fixation intestinale linéaire, non focale et limitée, d'intensité modérée
- Fixation du traceur moins intense que celle du foie
- Tête du pancréas (TEP) : petites images en forme de faucille dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen, juste au-dessous du lobe gauche du foie
- Caractère diffus de la fixation

**Malin :**

- Anomalies nettement délimitées avec une fixation du traceur supérieure à celle du foie
- Accumulation du traceur dans des structures ne présentant pas de fixation physiologique ou montrant une activité supérieure au bruit de fond
- Tête du pancréas : aspect irrégulier ou protrusif de la lésion, nettement individualisée par rapport aux tissus adjacents, avec une fixation supérieure à celle du foie.

La performance diagnostique a été évaluée à travers les paramètres suivants :

- **Sensibilité** : capacité du Tektrotyd à identifier correctement les lésions confirmées par les autres méthodes diagnostiques (TDM, IRM, histologie).
- **Spécificité** : capacité du Tektrotyd à exclure les lésions non liées à une TNE.
- **Valeur prédictive positive (VPP)** et **valeur prédictive négative (VPN)**.
- **Exactitude diagnostique (Accuracy)** globale.
- **Taux de concordance** lésionnelle entre la scintigraphie et l'imagerie morphologique.

L'ensemble de ces paramètres permet de juger de la **valeur ajoutée de l'imagerie fonctionnelle** par rapport aux techniques morphologiques dans la détection initiale, la stadification et le suivi évolutif des TNE.

## 8.9.2 Critères de jugement secondaires

### 8.9.2.1 Rôle du Tektrotyd dans les NET-CUP (NeuroEndocrine Tumors of Unknown Primary)

Un premier critère secondaire concerne la **capacité du Tektrotyd à localiser le site primitif** des TNE d'origine indéterminée (NET-CUP), en complément ou en absence d'élément contributif sur la TDM/IRM.

L'analyse a porté sur :

- Le taux de localisation du primitif initialement inconnu ;
- La contribution du Tektrotyd dans l'**orientation du bilan initial** et dans la **stratégie diagnostique** multidisciplinaire.

### 8.9.2.2 Corrélation entre la fixation scintigraphique et les paramètres histo-cliniques

La seconde dimension d'évaluation concerne la **corrélation entre l'intensité de fixation du Tektrotyd** (évaluée selon le **score de Krenning**) et :

- Le **grade tumoral** (Ki-67, classification OMS 2019),
- La **densité en récepteurs à la somatostatine (SSTR)**,
- L'**éligibilité à la radiothérapie interne vectorisée (PRRT)**, notamment au **Lutathera®**.

Cette analyse permet d'apprécier la **valeur pronostique** et **théranostique** du Tektrotyd, en identifiant les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement ciblé à visée de radiothérapeutique ( RIV).

### 8.9.2.3 Étude des discordances et causes de faux résultats

Les cas de **discordance** entre le Tektrotyd et les techniques morphologiques ou histologiques ont été analysés afin d'identifier :

- Les **faux négatifs**, liés par exemple à une faible expression des récepteurs, à des lésions de petite taille ou à des formes peu différenciées ;
- Les **faux positifs**, liés à une fixation non spécifique (processus inflammatoire, physiologique ou bénin).

### 8.9.2.4 Impact sur la prise en charge thérapeutique

Le Tektrotyd a également été évalué selon son **impact clinique**, notamment :

- Les modifications de stratégie thérapeutique induites (chirurgie, traitement médical, indication de PRRT) ;
- La découverte de **nouvelles lésions** non visualisées en imagerie morphologique ;
- La confirmation ou non d'une progression métastatique.

### 8.9.2.5 Tolérance, faisabilité et cout

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine avec le radiopharmaceutique <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-octréotide (**Tektrotyd®**) présente une **tolérance clinique favorable**, sans signal de toxicité significatif décrit dans les grandes séries publiées, ce qui en fait un examen **sûr pour les patients** dans le cadre du bilan diagnostique des TNE. Les données issues des évaluations réalisées par les autorités sanitaires en France n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables majeurs liés au radiotracteur, confortant son profil de sécurité en pratique clinique courante.

Sur le plan de la **faisabilité technique**, des protocoles d'acquisition simplifiés ont été étudiés et validés, démontrant qu'une scintigraphie intégrant **SPECT/CT** peut être réalisée de manière efficace sans compromettre l'exactitude diagnostique, tout en améliorant l'efficacité opérationnelle des services de médecine nucléaire et en

réduisant l'inconfort pour le patient. Enfin, l'utilisation de **technétium-99m**, radionucléide le plus répandu en imagerie nucléaire, confère **un avantage économique significatif** par rapport aux radiotraceurs marqués au gallium-68 ou à l'indium-111, qui nécessitent des infrastructures plus coûteuses (cyclotron, générateurs spécifiques) et des systèmes PET dédiés. Cette caractéristique permet une réduction des coûts directs liés à l'examen, l'optimisation des ressources techniques existantes et une meilleure accessibilité de l'imagerie fonctionnelle dans les contextes institutionnels à ressources limitées, tout en maintenant de bonnes performances diagnostiques pour les TNE.

#### **8.9.2.6 Critères exploratoires (optionnels)**

À titre exploratoire, une analyse complémentaire a été réalisée afin d'évaluer la **performance du Tektrotyd selon le site tumoral primitif** (pancréas, grêle, poumon, rectum, etc.) et la **distribution métastatique** (hépatique, ganglionnaire, osseuse). Cette approche vise à préciser les contextes anatomiques où la scintigraphie fonctionnelle apporte la plus forte valeur ajoutée.

## 9 RESULTATS

### 9.1 Données relatives au profil sociodémographique

#### 9.1.1 Données épidémiologiques

##### 9.1.1.1 Répartition des patients au cours de la période de recrutement

###### 9.1.1.1.1 Répartition par année

Nous avons collecté les données de 121 patients sur une période de trois ans orientés par différents centres d'oncologie de l'est algérien et en RCP TNE d'Annaba et de Constatine entre la période de sept 2022 et aout 2025, nous n'avons retenus que 84 patients pour notre étude qui avaient une preuve anatomopathologique de tumeurs neuroendocrines bien différenciées.

*Tableau 9: Répartition des patients par année*

<i>Année de recrutement</i>	<i>Effectif</i>	<i>Fréquence</i>
<b>2022</b>	<b>14</b>	<b>16.6%</b>
<b>2023</b>	<b>25</b>	<b>29.7%</b>
<b>2024</b>	<b>20</b>	<b>23.8%</b>
<b>2025</b>	<b>25</b>	<b>29.7%</b>
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100 %</b>

###### 9.1.1.1.2 Répartition par mois

*Tableau 10: Répartition des patients par mois*

<i>Trimestre</i>	<i>Effectif</i>	<i>Fréquence</i>
<b>T3 2022</b>	<b>4</b>	<b>4.7%</b>
<b>T4 2022</b>	<b>10</b>	<b>11.9%</b>
<b>T1 2023</b>	<b>9</b>	<b>10.7%</b>
<b>T2 2023</b>	<b>2</b>	<b>2.3%</b>
<b>T3 2023</b>	<b>2</b>	<b>2.3%</b>
<b>T4 2023</b>	<b>12</b>	<b>14.3%</b>
<b>T1 2024</b>	<b>6</b>	<b>7.2%</b>
<b>T2 2024</b>	<b>3</b>	<b>3.5%</b>
<b>T3 2024</b>	<b>1</b>	<b>1.3%</b>
<b>T4 2024</b>	<b>10</b>	<b>11.9%</b>

<b>T1 2025</b>	<b>10</b>	<b>11.9 %</b>
<b>T2 2025</b>	<b>12</b>	<b>14.3%</b>
<b>T3 2025</b>	<b>3</b>	<b>3.6 %</b>
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100.0%</b>

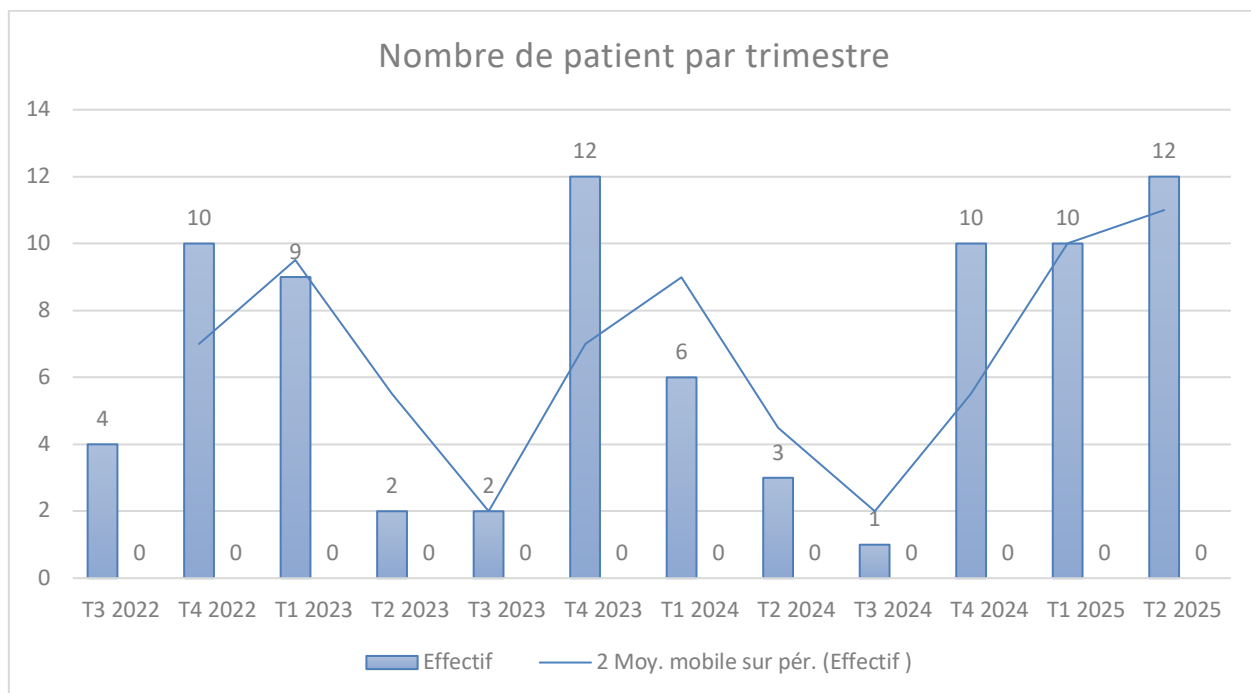


Figure 35: Répartition du nombre de patients par trimestre

L'incidence du recrutement annuel montre une tendance globale à la hausse. Néanmoins, assez contrastée puisque durant les périodes du 2eme et 3eme trimestres 2023 ainsi que trois premiers trimestres de 2024 il ya eu une baisse drastique d'examen scintigraphiques faits.

Les pics d'activité les plus marqués ont été observés au quatrième trimestre 2023 (11 patients), au quatrième trimestre 2024 (12 patients) ainsi qu'au deuxième trimestre 2025 (13 patients).

### 9.1.1.2 L'âge des patients au moment du diagnostic et lors de la scintigraphie aux analogues

La moyenne d'âge au diagnostic est d'environ **50,8 ans** et la médiane est de **52 ans** avec un **Écart-type**  $\approx$  **14,7 ans** et des extrême d'âge allant de 8 à 76 ans .

L'âge moyen des patients de notre cohorte au moment de l'examen était plus tardif calculé à **55 ans** avec une mediane de **57 ans** .

Distribution de l'âge des patients (moyenne et médiane indiquées)

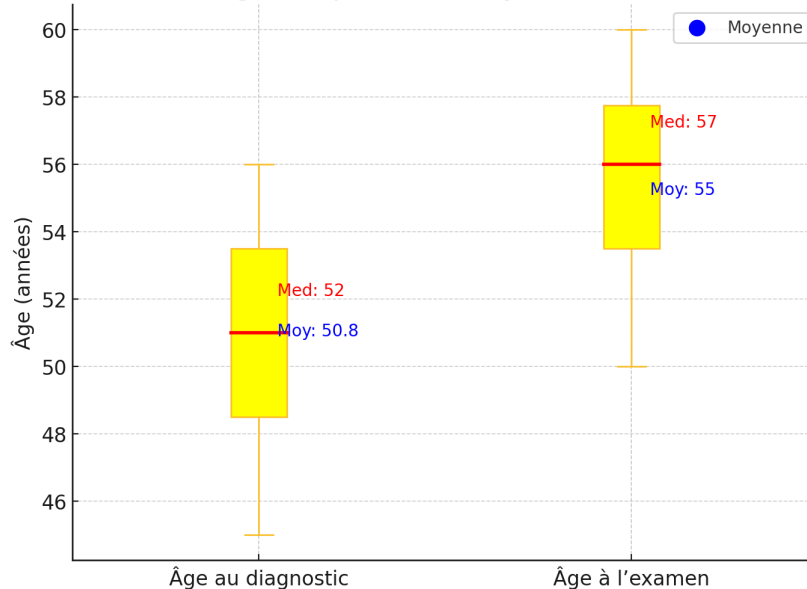


Figure 36: Distribution de l'âge des patients au moment du diagnostic et lors de la scintigraphie au  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC (Tektrotyd)

En revanche, il est à noter que dans notre série, l'âge moyen des patients au moment de la réalisation de l'imagerie scintigraphique survient environ **4 à 5 ans après le diagnostic initial**.

Nous avons remarqué que la moyenne d'âge des TNE appendiculaire était plus jeune ou la moyenne d'âge est de **29 ans**.

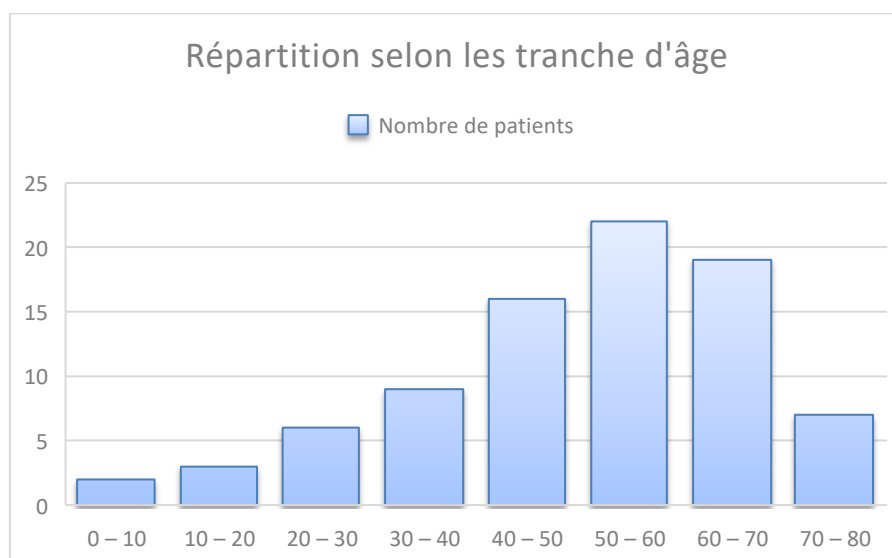


Figure 37: Histogramme sur la répartition des patients selon les tranches d'âge

L'histogramme correspondant montre une **répartition globalement symétrique et centrée autour de la cinquantaine et la soixantaine.**

La majorité des patients se situent dans la tranche d'âge **comprise entre 45 et 65 ans**, ce qui constitue le cœur de la population étudiée.

### 9.1.1.3 Répartition par Sexe

Résultats pour notre cohorte (N = 84 patients) :

- **Hommes (1)** : 32 patients (**38,1 %**)
- **Femmes (0)** : 52 patients (**61,9 %**)

Répartition des patients selon le sexe

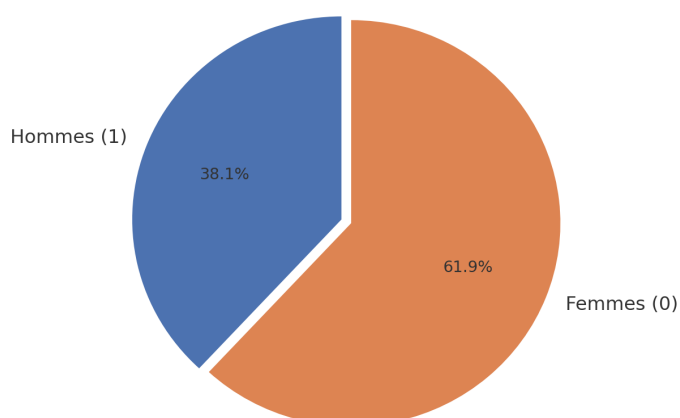


Figure 38: Répartition des TNE selon le sexe

Ratio H/F  $\approx$  **0,62** (moins d'hommes que de femmes dans notre série).

Dans notre cohorte, on retrouve une proportion de **38,1 % d'hommes** et **61,9 % de femmes**, soit un ratio H/F d'environ **0,62**.

#### 9.1.1.4 Répartition par wilaya de provenance

la répartition de nos patients était comme suit :

Tableau 11: Répartition par wilaya de provenance

Wilaya	Nombre de patients	Pourcentage
Annaba	25	29,8%
Constantine	15	17,9%
Sétif	12	14,3%
Batna	8	9,5%
Skikda	6	7,1 %
Guelma	4	4,8%
Tebessa	3	3,6 %
Souk Ahras	2	2,4 %
MSila	3	3,6 %
Mila	1	1,2%
jijel	1	1,2%
Oum el Bouagui	3	3,6 %
El Oued	1	1,2%
Total	84	100 %

Notre tableau présente la répartition des patients atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE) et orienté pour scintigraphie aux analogues de la somatostatine selon leur **wilaya de provenance**.

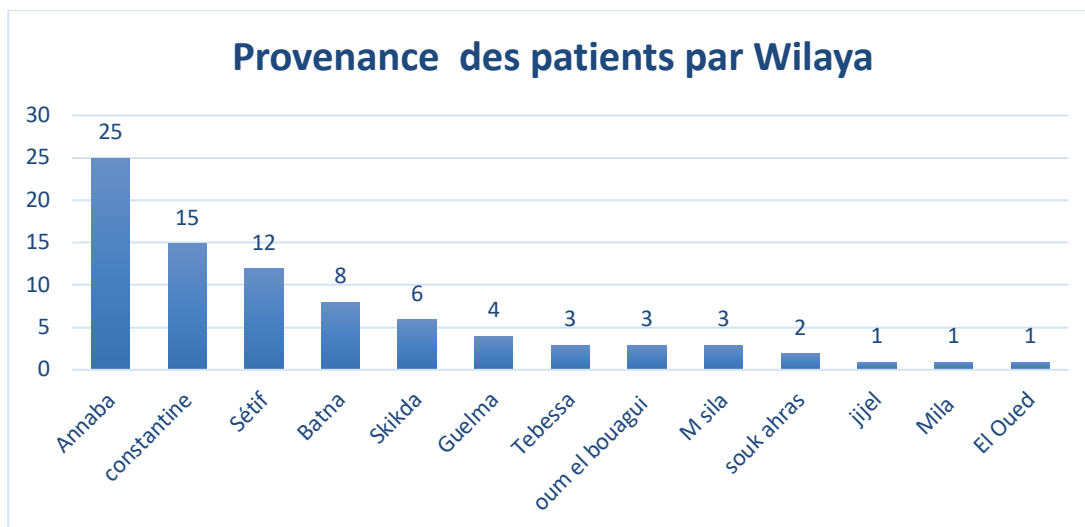


Figure 39: Répartition des patients par wilaya

- La majorité des patients proviennent d'**Annaba** avec **25 cas (29,8 %)**, suivie de **Constantine** avec **15 cas (17,9 %)** et de **Sétif** avec **12 cas (14,3 %)**.
- Les wilayas de **Batna** et **Skikda** comptent respectivement **8 cas (9,5 %)** et **6 cas (7,1 %)**.
- Les wilayas de **Guelma (4 cas, 4,8 %)**, **Tébessa (3 cas, 3,6 %)**, **M'Sila (3 cas, 3,6 %)** et **Oum El Bouaghi (3 cas, 3,6 %)** présentent des effectifs moindres mais comparables.
- Enfin, les wilayas de **Souk Ahras (2 cas, 2,4 %)**, **Mila (1 cas, 1,2 %)**, **Jijel (1 cas, 1,2 %)** et **El Oued (1 cas, 1,2 %)** regroupent le plus petit nombre de patients.

## 9.2 Données cliniques

### 9.2.1 Répartition des TNE par localisation

Voici la répartition des patients selon le siège tumoral dans notre cohorte :

Tableau 12: Répartition des patients par siège tumoral

<i>Siège tumoral</i>	<i>Effectif</i>	<i>Frequence</i>
<i>TNE grêliques / intestinales</i>	<i>30</i>	<i>35.7%</i>
<i>TNE d'origine inconnue</i>	<i>16</i>	<i>19%</i>
<i>TNE pancréatiques</i>	<i>16</i>	<i>19%</i>
<i>TNE gastriques</i>	<i>9</i>	<i>10.7%</i>
<i>TNE appendiculaires</i>	<i>8</i>	<i>9.5 %</i>
<i>TNE pulmonaires</i>	<i>5</i>	<i>6%</i>
<i>Total</i>	<i>84</i>	<i>100 %</i>

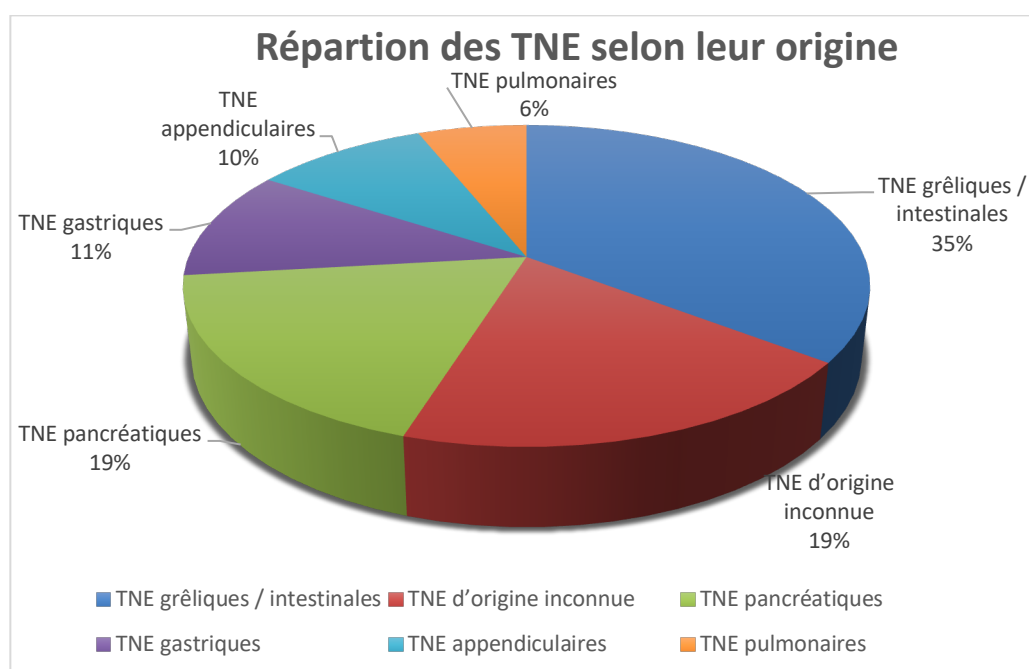


Figure 40: répartition selon le siège du primitif des TNE

L'analyse de la répartition selon le siège tumoral montre une **prédominance des tumeurs neuroendocrines grêliques ou intestinales**, représentant un tiers soit **33,3 %** de l'ensemble des cas. Cette localisation est la plus fréquente dans notre série.

Les **tumeurs d'origine inconnue** occupent la deuxième position avec **19 %**.

Les **TNE pancréatiques** représentent **19 %** des cas, suivies des **TNE gastriques (10,7 %)** et **appendiculaires (9,5 %)**, des localisations connues mais moins fréquentes.

Enfin, les **TNE pulmonaires** ne constituent que **6 %** de l'effectif total.

Dans l'ensemble, cette distribution montre la **prépondérance des TNE d'origine digestive**, en particulier **grêliques**, dans notre cohortes de tumeurs neuroendocrines.

### 9.2.2 Antécédents des patients atteints de TNE

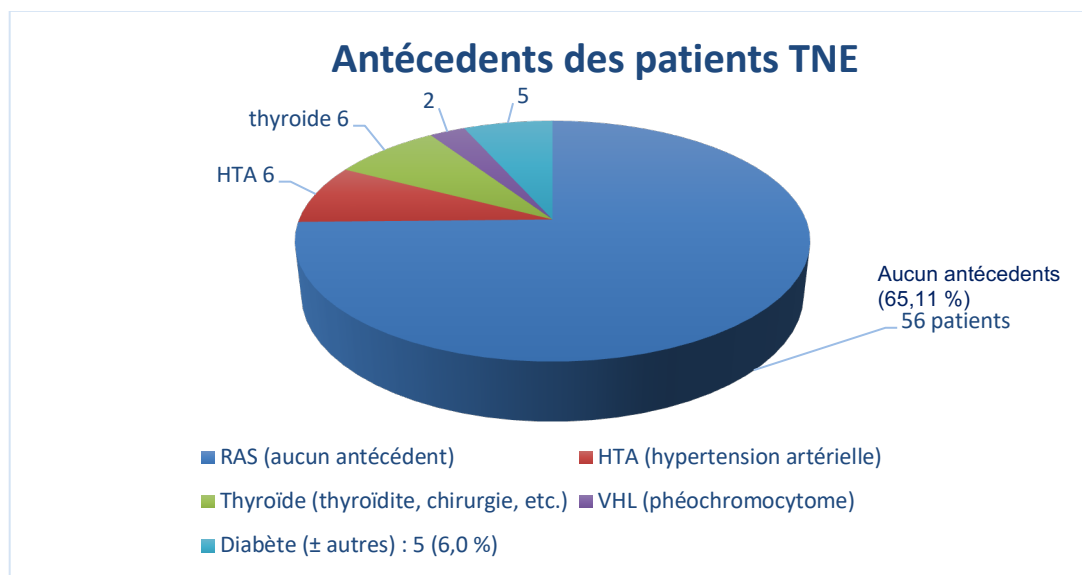


Figure 41: Répartition des patients selon les antécédents

Dans notre série, **65 % des patients atteints de TNE ne présentaient aucun antécédent médical notable**, indiquant que la majorité des cas surviennent chez des individus **sans comorbidités préexistantes**.

### 9.2.3 Répartition des patients avec antécédents

Tableau 13: Répartition des patients avec antécédents

Antécédents médicaux	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Hypertension artérielle (± autres)	18	21,4 %
Diabète (± autres)	13	15,4 %
Atteintes thyroïdiennes	6	7,1 %
VHL (phéochromocytome)	2	2,4 %
Autres antécédents divers	9	10,7 %
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>100%</b>

Parmi les 35 % restants présentant des antécédents, les pathologies les plus fréquentes étaient **l'hypertension artérielle et le diabète**, tandis que d'autres conditions comme

les atteintes thyroïdiennes, la maladie de von Hippel-Lindau ou divers antécédents mineurs étaient moins courantes.

Ainsi, la distribution montre que **les TNE peuvent toucher à la fois des patients sains et des patients présentant des comorbidités.**

**36 patients** de notre série n'a aucun antécédent médical ou chirurgical (65,11 %) , le reste des patients auront comme antécédents :

- **Une HTA (± autres)** : 18 patients (21,4 %)
- **Un Diabète (± autres)** : 13 patients (15,4 %)
- **Une Atteintes thyroïdiennes** : 6 patients (7,1 %)
- **VHL (phéochromocytome)** : 2 patients (2,4 %)
- **Autres antécédents divers** : 9 patients (10,7 %) dont :
  - Cushing paranéoplasique : 1
  - Mastectomie néoplasie : 1
  - Biermer : 1
  - Appendicectomie : 2
  - Cholécystectomie : 1
  - AVC ischémique : 1
  - Épilepsie + ICD : 1
  - Syndrome de Turner : 1
  - Carcinome papillaire rénal : 1
  - Thrombophlébite : 1
  - Gastrite chronique : 1
  - PR sous méthotrexate : 1
  - Asthme : 1

L'analyse des antécédents médicaux montre une **prévalence marquée des comorbidités cardiovasculaires et métaboliques** parmi les patients atteints de tumeurs neuro-endocrines (TNE).

L'**hypertension artérielle** est l'antécédent le plus fréquent, retrouvée chez **21,4 %** des patients, souvent associée à d'autres pathologies chroniques.

Le **diabète** occupe la deuxième position (**15,4 %**), soulignant le lien métabolique potentiel entre les TNE, notamment pancréatiques, et les troubles endocriniens généraux.

Les **atteintes thyroïdiennes** sont observées chez **7,1 %** des patients

Par ailleurs, **2,4 %** des patients présentent une **maladie de von Hippel-Lindau (VHL)** associée à un phéochromocytome, indiquant la présence de **formes syndromiques rares**.

Enfin, **10,7 %** des patients rapportent d'**autres antécédents divers**, sans lien direct apparent avec la pathologie neuroendocrine.

Dans l'ensemble, ces résultats traduisent la **diversité du profil médical** des patients porteurs de TNE, où les comorbidités endocriniennes et métaboliques demeurent particulièrement représentées.

## 9.2.4 Étude des Métastases dans les TNE

### 9.2.4.1 Patients métastatiques

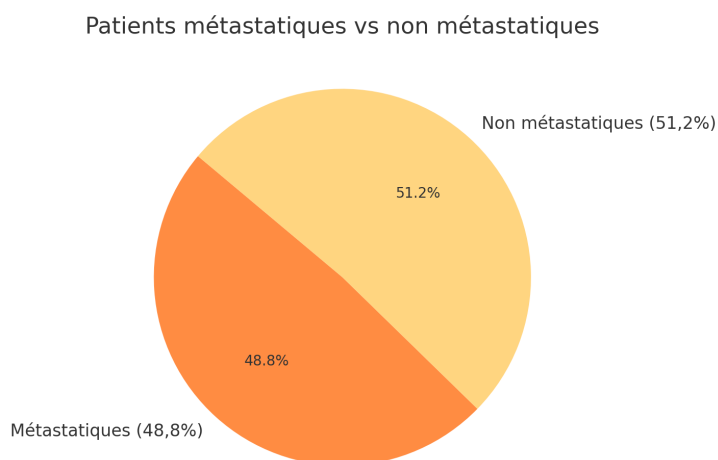


Figure 42: Répartition selon la présence de métastases

Dans notre série, **41 patients (48,8 %)** présentaient des métastases, donc **presque la moitié des cas ont été diagnostiqués à un stade avancé**. Cette proportion reflète la **fréquence relativement élevée de dissémination tumorale** dans les TNE, soulignant l'importance d'une **surveillance attentive et d'un dépistage précoce** pour optimiser la prise en charge et le traitement.

### 9.2.4.2 L'Age d'apparition des métastases

L'âge moyen d'apparition des métastases dans notre cohorte est de 54 ans, avec des extrêmes allant de 22 à 73 ans, traduisant une large variabilité interindividuelle.

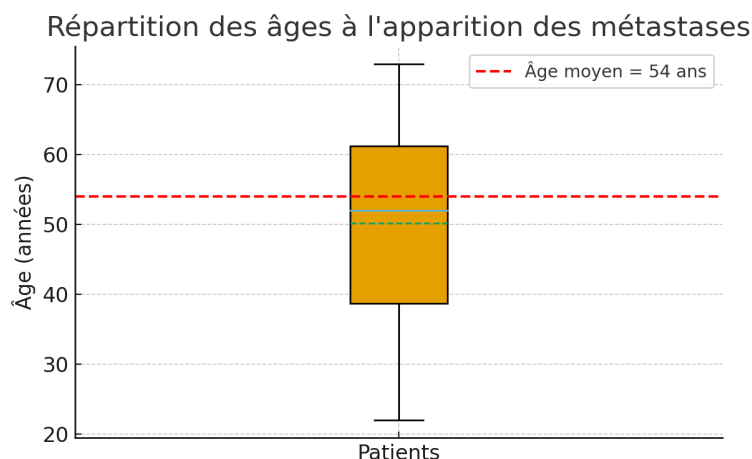


Figure 43: Distribution de l'âge des patients au moment de la découverte des métastases

### 9.2.4.3 Distribution des Patients métastatiques et non métastatiques

Elle est comme suit:

Tableau 14: Distribution des patients métastatiques

<i>Patients</i>	<i>Nombre</i>	<i>Fréquence</i>
<i>Métastatique</i>	<i>41</i>	<i>48,8 %</i>
<i>Non métastatique</i>	<i>43</i>	<i>51,9 %</i>
<i>Total</i>	<i>84</i>	<i>100 %</i>

Ce tableau illustre la distribution des patients métastatiques et non métastatiques dans notre cohorte :

La répartition montre une présence quasi équivalente de formes métastatiques (48%) et non métastatiques (52%) . Les patients métastatiques représentent une part importante de la population étudiée, reflétant la réalité clinique où les stades avancés demeurent fréquemment rencontrés.

À l'inverse, les patients non métastatiques constituent légèrement plus de la moitié de l'effectif, traduisant également l'existence de diagnostics posés à un stade plus localisé.

#### 9.2.4.4 Distribution des Patients métastatiques selon la localisation

La fréquence variait selon le siège tumoral :

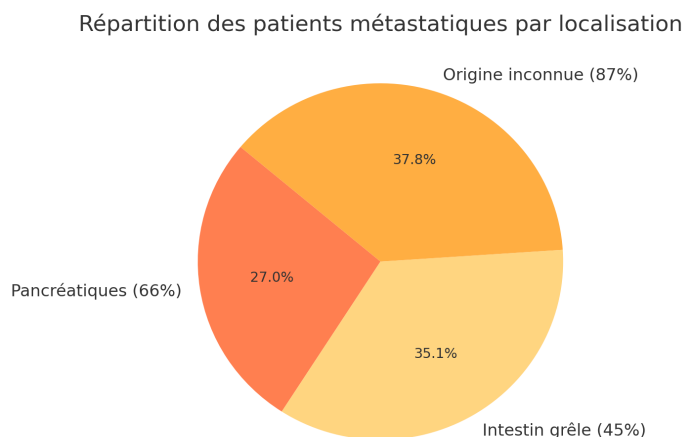


Figure 44: Répartition des TNE métastatiques selon l'origine du primitif

- TNE pancréatiques** : 66 % de ces tumeurs dans notre cohorte étaient métastatiques et représente 27 % de l'ensemble des TNE métastatiques.
- TNE de l'intestin grêle** : était à 45 % métastatique et cela représentait 35,1% de l'ensemble des TNE métastatiques.
- TNE d'origine inconnue** : était à 87 % dans notre cohorte métastatiques .

#### 9.2.4.5 Métastases synchrone et métachrone

Voici les Résultats de notre cohorte sur (N = 84)

Tableau 15: Répartition des patients selon la présence des métastases synchrones ou métachrones

Type de métastases	Nombre de patients	Fréquences
Métastases synchrones	26	63,4 %
Métastases métachrones	15	36,6%
Total	41	100%

## Répartition des métastases synchrones vs métachrones

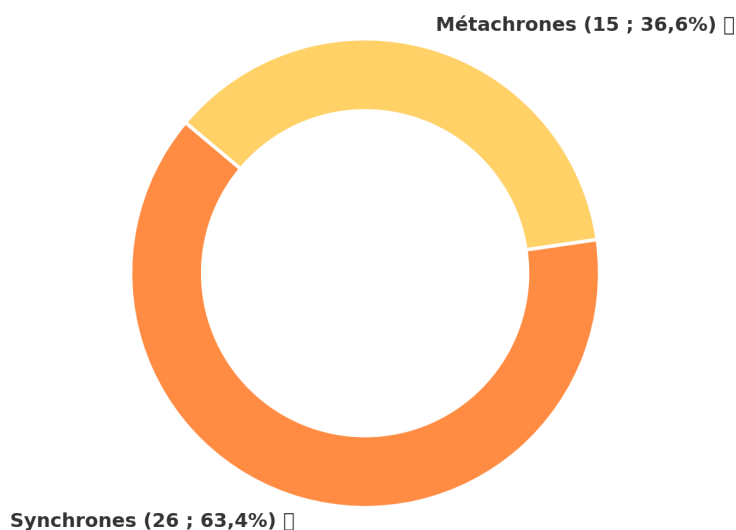


Figure 45: Répartition selon la découverte des métastases

Dans notre cohorte de 84 patients atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE), **41 patients (48,8 %) présentaient des métastases** au moment du diagnostic ou au cours du suivi. Parmi eux, **26 cas étaient des métastases synchrones**, identifiées dès le diagnostic initial, tandis que **15 cas étaient des métastases métachrones**, apparues secondairement.

Selon le type tumoral, les **TNE de l'intestin grêle** représentaient la proportion la plus importante parmi les formes métastatiques (**35,1 %**), suivies des **TNE pancréatiques (27 %)**. Les **TNE d'origine inconnue** présentaient la plus forte proportion de formes métastatiques, avec **87 %** des cas concernés.

Ainsi, dans cette série, près de la moitié des patients étaient métastatiques, avec une prédominance des formes pancréatiques, iléales et d'origine inconnue.

### 9.3 Indication de la scintigraphie aux analogues de la somatostatine

Tableau 16: Répartition des patients selon l'indication de la scintigraphie au tekrotyd

<i>Indication de la scintigraphie au Tektroskan</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Pourcentage (%)</i>
<i>Bilan d'extension</i>	<b>52</b>	<b>62 %</b>
<i>Recherche de récurrence</i>	<b>13</b>	<b>15 %</b>
<i>Localisation du primitif</i>	<b>13</b>	<b>15 %</b>
<i>Évaluation thérapeutique</i>	<b>06</b>	<b>8 %</b>
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100 %</b>

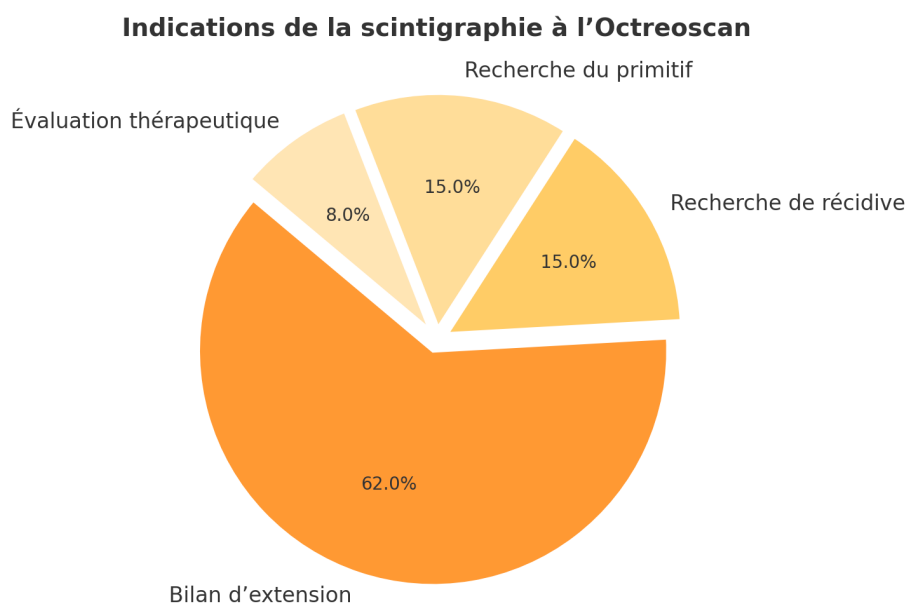


Figure 46: Indication de la scintigraphie aux analogues de la somatostatine

Dans notre série, l'indication principale de la scintigraphie au Tektroskan est le **bilan d'extension** représentant **62 %** des cas.

La **recherche de récurrence** et la **localisation du primitif** constituent chacune **15 %** des indications, soulignant le rôle du Tektroskan dans le suivi post-thérapeutique et le diagnostic des TNE d'origine inconnue.

Enfin, l'**évaluation thérapeutique** représente **8 %** des indications.

#### 9.3.1 Syndrôme carcinoïde

Selon la présence ou l'absence de syndrome carcinoïde, voici les résultats :

- **Pas de syndrome carcinoïde** : 60 patients (**71,4 %**)
- **flush** : 24 patients (**28,6 %**)
- **Total** : 84 patients

Tableau 17: Répartition du syndrome carcinoïde chez les patients

<i>Manifestations cliniques</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Pas de syndrome carcinoïde</i>	<i>60</i>	<i>71,4 %</i>
<i>Flush (syndrome carcinoïde)</i>	<i>24</i>	<i>28,6 %</i>
<i>Total</i>	<i>84</i>	<i>100 %</i>

### Syndrome carcinoïde chez les patients atteints de TNE

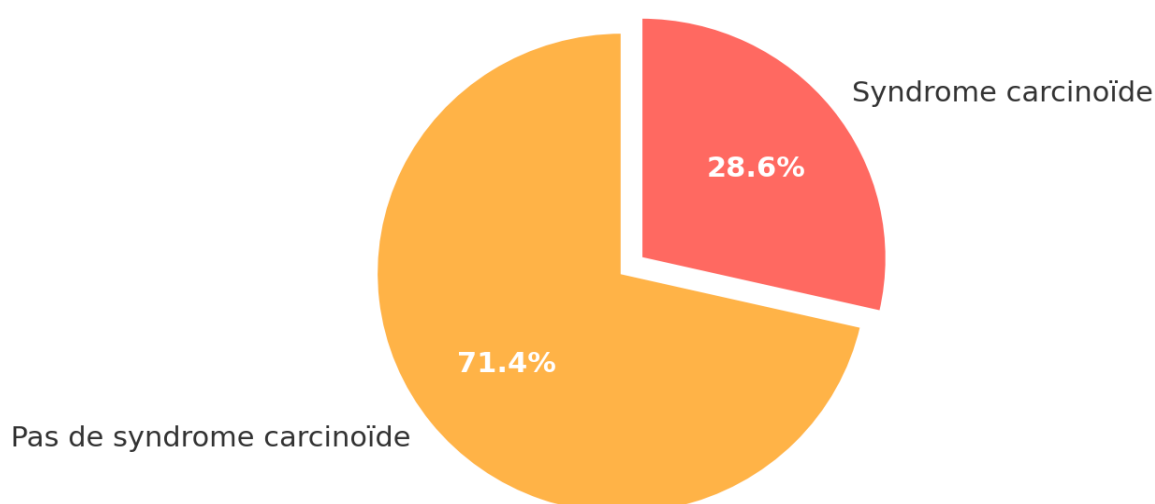


Figure 47: Syndrome carcinoïde des patients atteint de TNE

Dans notre série, le **syndrome carcinoïde** a été retrouvé chez **24 patients (28,6 %)**, se manifestant exclusivement par des **flushs**, tandis que **60 patients (71,4 %)** n'avaient aucun signe clinique d'après les patients et recueils des données sur le dossier .

Les **bouffées vasomotrices (flushs)** représentent le symptôme le plus fréquent, conformément à nos observations. La majorité de ces patients était métastatiques.

### 9.3.2 Autres symptômes

En dehors du syndrome sécrétoire; les autres symptômes sont

- Épigastrie pour les tm gastrique : 5 patients/ 8 TNE gastrique
- Douleurs abdominale: 8 patients
- Syndrome occlusif : 5 patients

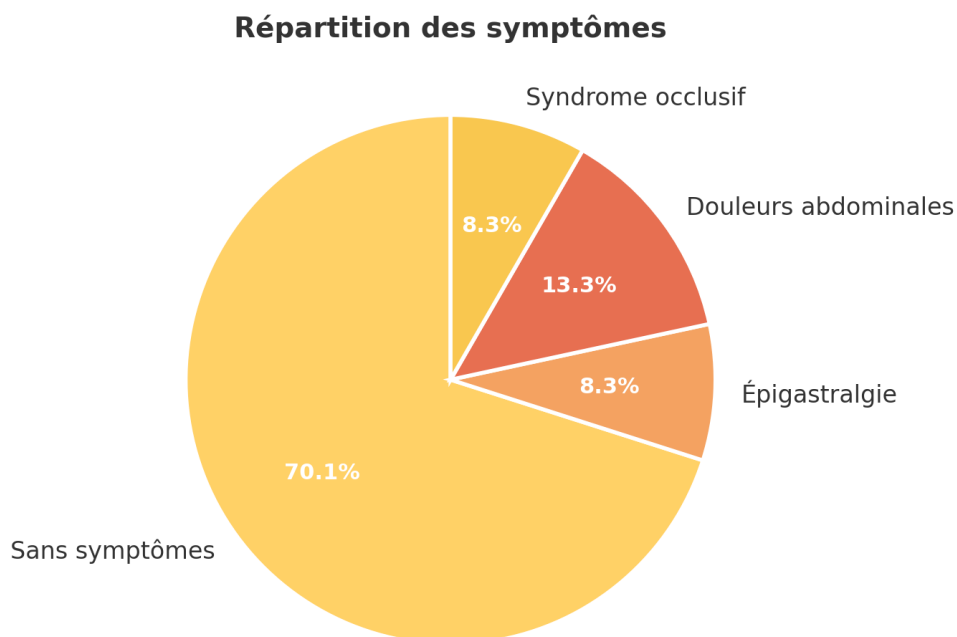


Figure 48: Répartition des patients selon les symptômes

En dehors des syndromes sécrétoires classiques, les patients de notre série présentaient **divers symptômes digestifs**. L'**épigastralgie** était prédominante chez les tumeurs gastriques, touchant **5 des 8 patients** atteints de TNE gastrique. Les **douleurs abdominales diffuses** ont été rapportées chez **8 patients**, tandis que **5 patients** présentaient un **syndrome occlusif**, traduisant une obstruction partielle ou complète du tractus digestif.

### 9.3.3 Patients opérés sur le site primitif

Quant au patients opérés avant la scintigraphie , dans notre cohorte **38/84 patients (45,2 %)** ont été opérés de leur tumeur primitive, et **46 (54,8 %)** n'ont pas été opérés.

Tableau 18: Répartition des patients opérés

<i>Chirurgie du primitif</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Patients Opérés</i>	<b>38</b>	<b>45,2 %</b>
<i>Patients Non opérés</i>	<b>46</b>	<b>54,8 %</b>
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100 %</b>

Répartition des patients opérés vs non opérés

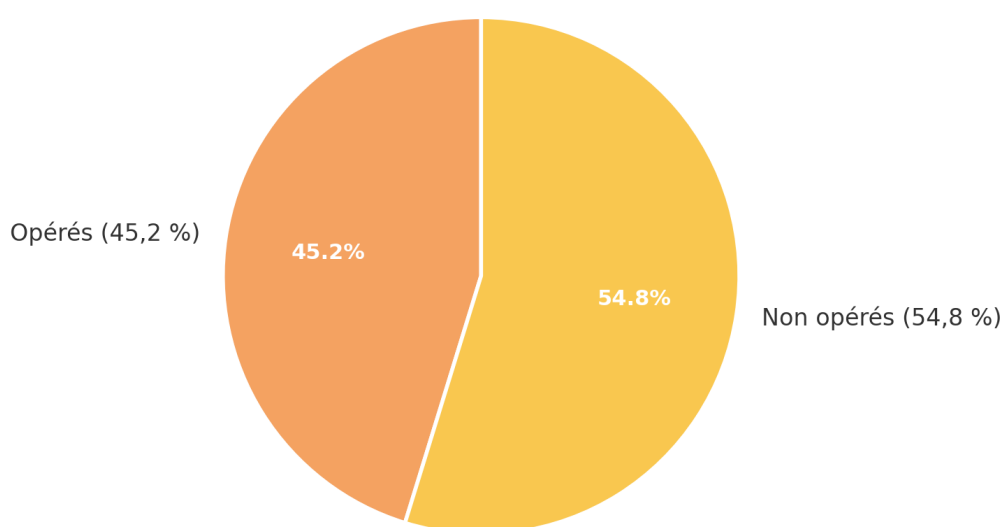


Figure 49: Répartition des patients opérés

Dans notre cohorte de 84 patients, 38 (45,2 %) ont été opérés du primitif alors que 46 (54,8 %) ne l'ont pas été. Près de la moitié des patients (49 %) présentaient une maladie métastatique au diagnostic et 20 % avaient un primitif d'origine inconnue. Ces données de stadification sont essentielles pour interpréter le faible taux global de chirurgie du primitif observé dans notre série.

### 9.3.4 Patients opérés sur les métastases

Tableau 19: Patients opérés pour métastases

<i>Chirurgie des métastases</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Pourcentage parmi les métastatiques (N = 42)</i>
<i>Patients opérés</i>	<i>3</i>	<i>7,3 %</i>
<i>Patients non opérés</i>	<i>38</i>	<i>92,7 %</i>
<i>Total</i>	<i>41</i>	<i>100 %</i>

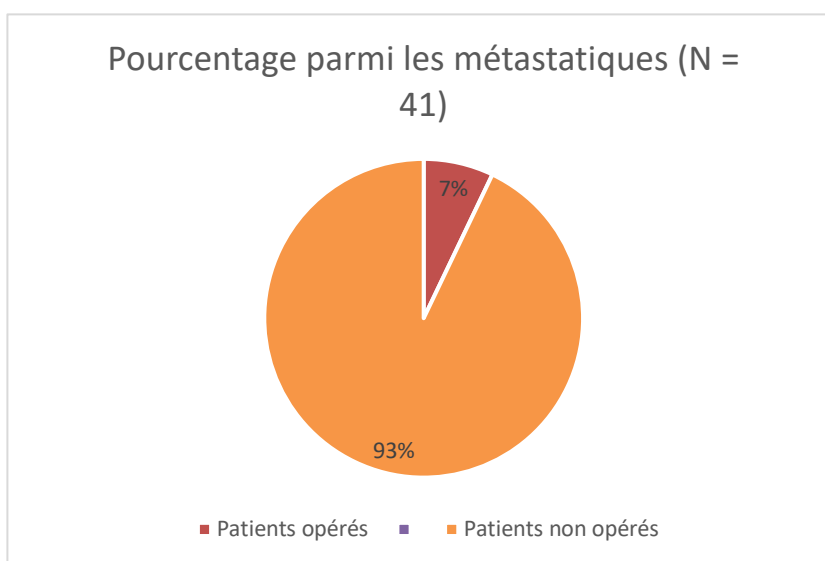


Figure 50: Répartition des patients métastatiques

Dans notre cohorte, seuls 3 patients sur 41 métastatiques ont bénéficié d'une chirurgie des métastases, soit une proportion très faible par rapport à l'ensemble des patients métastatiques.

## 9.4 Thérapeutique des TNE

### 9.4.1 Patients sous traitement analogues de la somatostatine

- Sur un Total patients : 84
- Les patients qui sont Sous analogues SSA : 40

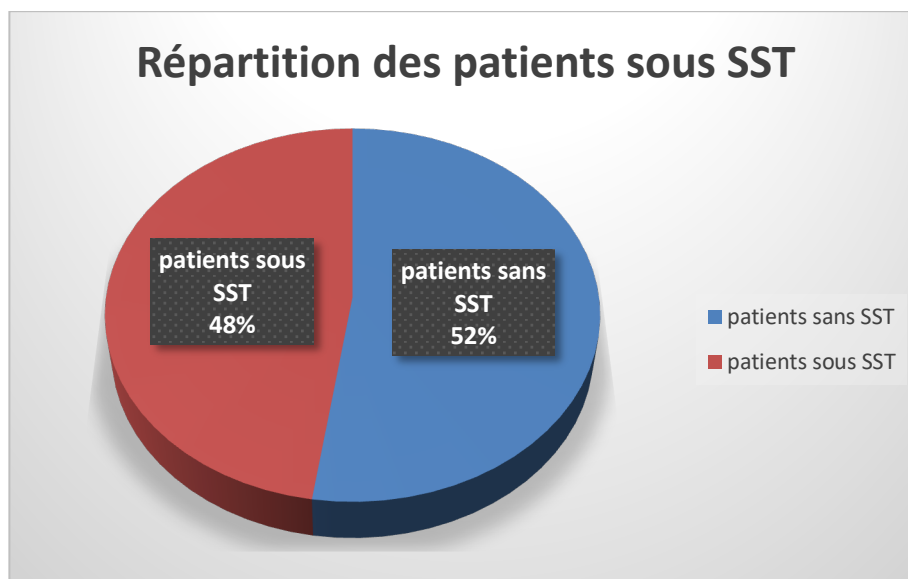


Figure 51: Répartition des patients sous analogues de la somatostatine

Parmi eux :

- **12 non métastatiques** sont traités
- Donc **28 métastatiques** sont traités.

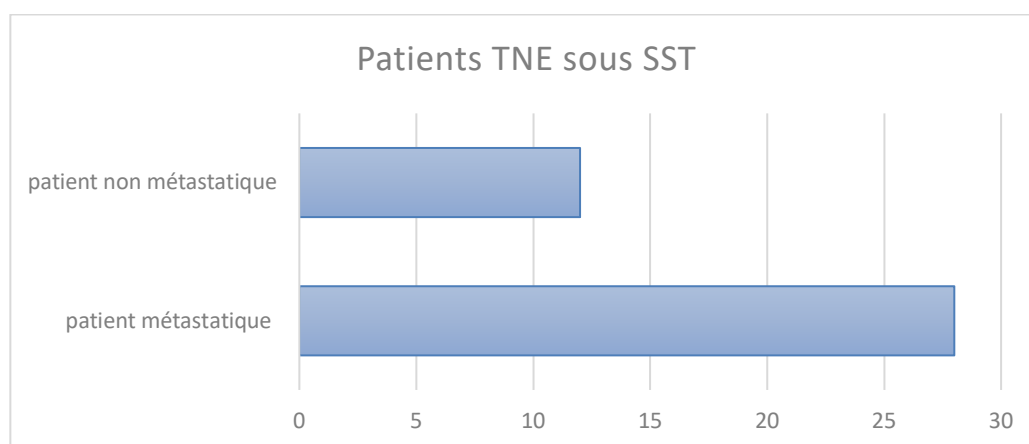


Figure 52: Répartition des patients sous analogues selon le statut métastatique

**68,3 % des métastatiques (28/41)** ont reçu un SSA

**29,3 % des non métastatiques (12/43)** ont reçu un SSA pour des raisons fonctionnelles (syndrome carcinoïde, contrôle hormonal) ou en prophylaxie.

La proportion de SSA chez les métastatiques est bien supérieure à celle des localisés.

### 9.4.2 Patients sous thérapie ciblées

Tableau 20: Répartition des patients sous Thérapie ciblée

	Nombre de patient	Fréquence
Patients sous Thérapie ciblée (Sunitinib/ Everolimus)	3	3,6 %
Patients sans Thérapie ciblée.	81	96,4%
Total	84	100 %

Dans notre effectif de 84 patients, seuls trois ont été traités par thérapie ciblée (Sunitinib ou Everolimus).

### 9.4.3 Répartition des patients sous thérapie ciblée par localisation

Tableau 21: Répartition des patients sous thérapie Ciblée

Caractéristiques	Nombre de patients	Pourcentage (%)
- TNE pancréatiques	2	66,6 %
- TNE d'origine inconnue	1	33,4 %
Total de la cohorte	3	100 %

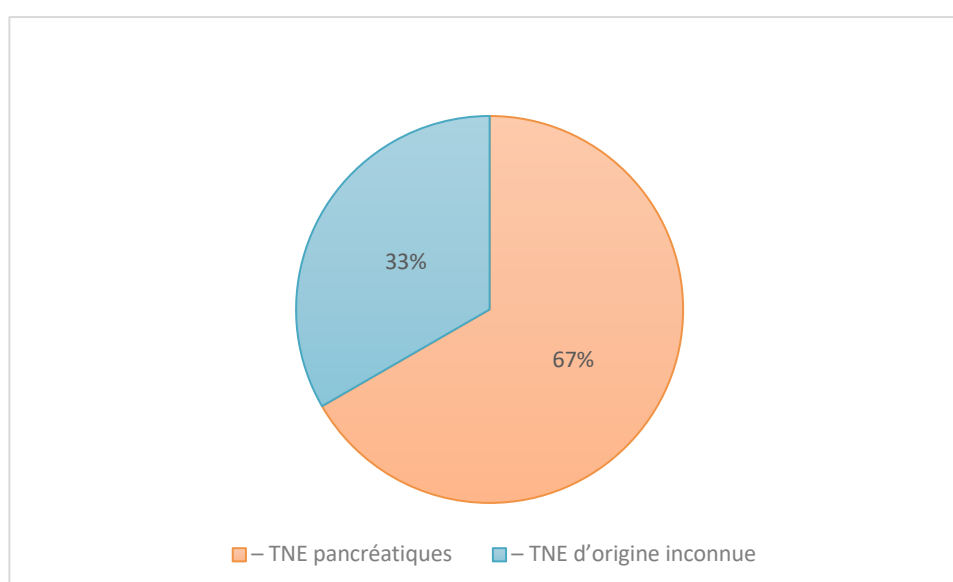


Figure 53: Répartition des localisations des TNE des patients sous thérapie ciblée

Dans notre cohorte, **trois patients** ont été pris en charge sous **thérapie ciblée**, par **Sunitinib** et **Everolimus**, deux agents couramment utilisés dans la prise en charge des

tumeurs neuroendocrines (TNE) avancées. Parmi eux, deux soit 66% présentaient des TNE d'origine pancréatique et un patient une TNE d'origine inconnue..

#### 9.4.4 Patients sous chimiothérapie

Tableau 22: Répartition des patients sous chimiothérapie

<i>Paramètre thérapeutique</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Pourcentage (%) sur 84</i>
<i>Patients sans chimiothérapie</i>	<i>71</i>	<i>84,5 %</i>
<i>Sous chimiothérapie</i>	<i>13</i>	<i>15,5 %</i>
<i>Total des patients de la cohorte</i>	<i>84</i>	<i>100 %</i>

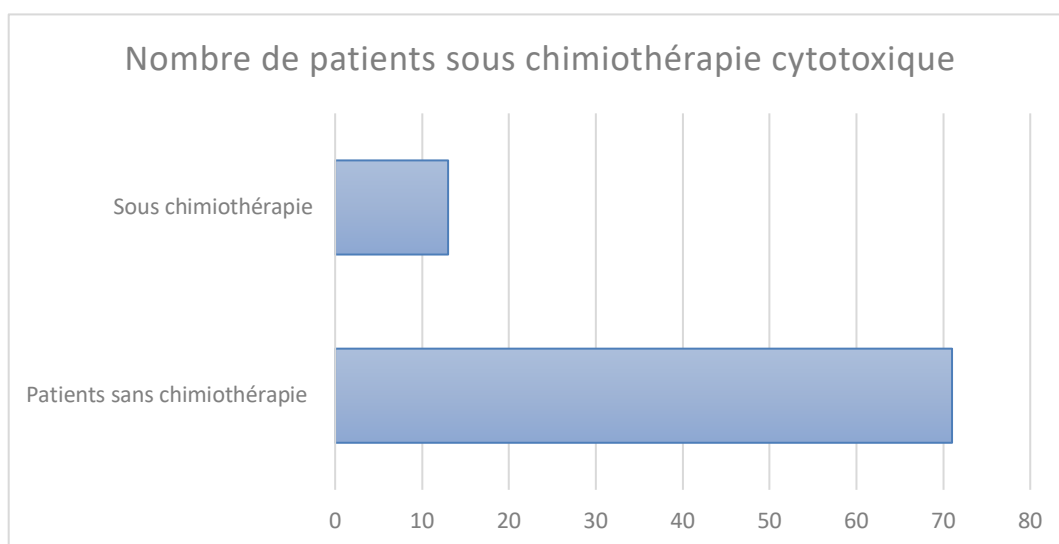


Figure 54: Répartition des patients sous chimiothérapie

Dans notre cohorte, **13 patients sur 84 (15,5 %)** étaient sous **chimiothérapie** au moment de la scintigraphie au Tektroscan. La chimiothérapie rentre dans la prise en charge des **tumeurs neuroendocrines (TNE)**, généralement réservée aux **formes avancées, agressives ou à haut grade (G2–G3)**.

## 9.5 Données scintigraphiques TEKTRITYD

### 9.5.1 Répartition du score de Krenning dans notre cohorte

Nous retrouvons dans ce tableau :

Tableau 23: Répartition des patients selon le score de Krenning

Score de Krenning	Nombre de patients	Pourcentage %
0	25	29,7 %
1	10	11,9 %
2	16	19,0 %
3	06	7,1 %
4	27	32,3%
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100 %</b>

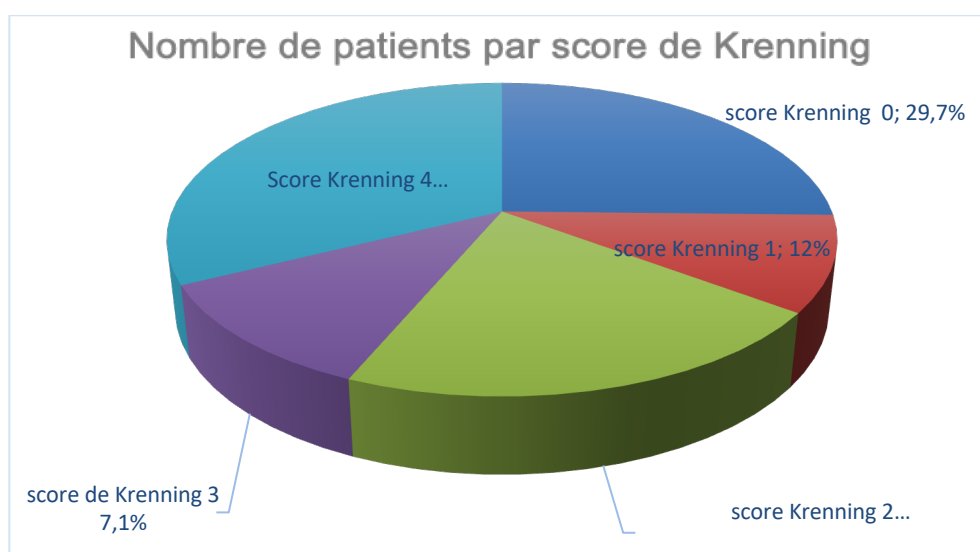


Figure 55: Répartition des patients selon le score de Krenning

Dans notre série de **84 patients**, la répartition des scores de Krenning montre la distribution suivante:

- **Scores 0–1 (35 patients, 41%)** : tous ces patients ont des examens négatifs.
- **Scores 2–4 patients (49 patients soit 59%)** : correspondent à au nombre de patients métastatiques et non métastatiques ( foyer primitif fixant le tektrotyd®)
  - **Score 2 (16 patients, 19%)** : captation faible à modérée.
  - **Score 3 (06 patients, 7,1%) et score 4 (23 patients, 32,4%)** : forte captation.

### 9.5.2 Correspondance du grade avec le degré de fixation ( Krenning score)

Tableau 24: Répartition des patients par grade et par score de Krenning

	<i>Krenning 1</i>	<i>Krenning 2</i>	<i>Krenning 3</i>	<i>Krenning 4</i>	<i>TOTAL</i>
<i>Grade 1</i>	<i>05</i>	<i>07</i>	<i>02</i>	<i>12</i>	<i>26</i>
<i>Grade 2</i>	<i>03</i>	<i>04</i>	<i>01</i>	<i>08</i>	<i>16</i>
<i>Grade 3</i>	<i>00</i>	<i>02</i>	<i>01</i>	<i>01</i>	<i>04</i>
<i>TOTAL</i>	<i>07</i>	<i>13</i>	<i>04</i>	<i>21</i>	<i>46</i>

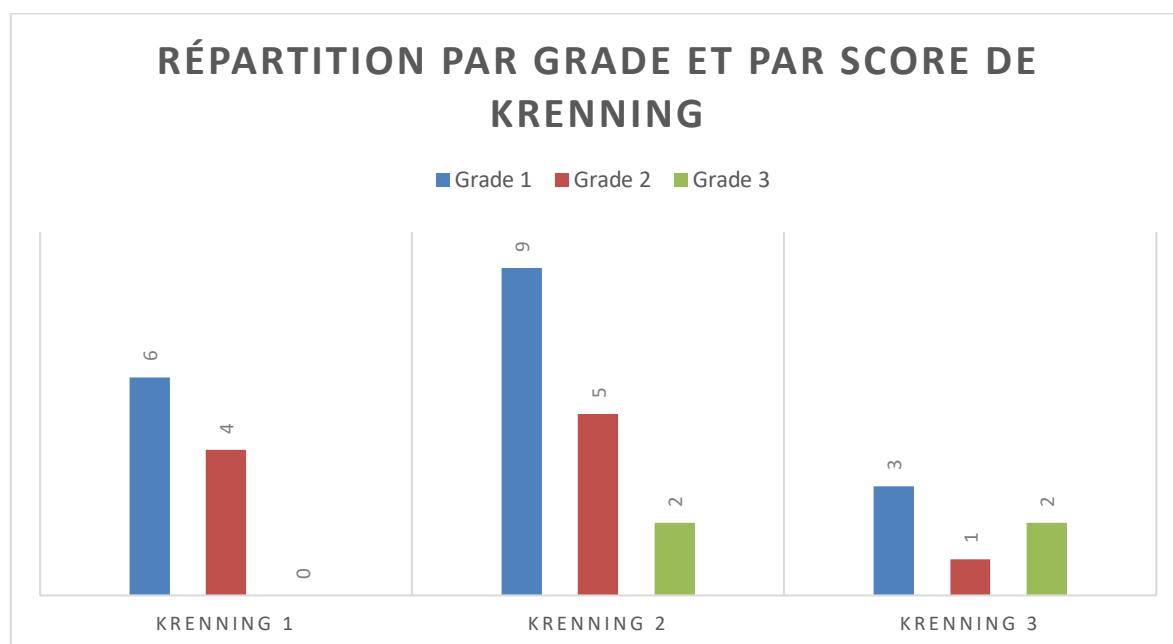


Figure 56: Répartition des patients selon le grade et le score Krenning

Dans notre série, nous avons noté une répartition des scores de Krenning en fonction du grade tumoral des tumeurs neuroendocrines gastroentéro-pancréatiques (GEP-NETs).

Les premiers résultats montrent une prédominance des **scores de Krenning élevés (3–4)** chez les tumeurs neuroendocrines de bas et intermédiaire grade. En **grade 1**, 14 patients sur 26 (≈54 %) présentent un score de Krenning 3 ou 4, dont **12 cas avec un score maximal de 4**, traduisant une forte expression des récepteurs de la

somatostatine. De même, en **grade 2**, la majorité des patients (9/16, ≈56 %) présentent des scores élevés, avec 8 cas classés Krenning 4, confirmant une expression globalement conservée des SSTR dans ces grades.

En revanche, les tumeurs de **grade 3**, représentées par un effectif limité (n = 4), montrent une distribution plus hétérogène des scores de Krenning, avec une majorité de scores faibles à intermédiaires (Krenning 2–3) et un seul cas présentant un score élevé. Cette répartition suggère une diminution globale de l'intensité de fixation avec l'augmentation du grade, sans toutefois une disparition complète de l'expression des récepteurs.

L'analyse statistique par test du  $\chi^2$  n'a pas mis en évidence d'association significative entre le **grade tumoral** et le **score de Krenning**, indiquant que la distribution des niveaux de fixation ne diffère pas significativement selon le grade histologique. Cette absence de significativité statistique est probablement liée au **faible effectif du sous-groupe G3**, entraînant des effectifs théoriques insuffisants pour détecter une différence robuste.

### 9.5.3 Activité injectée

La moyenne de l'activité injectée est de 645,4 MBq de Tektrotyd.

L'écart-type de l'activité injectée dans notre cohorte est :

≈ **66,2 MBq** (si on considère la cohorte comme **population**)

La plupart des injections se situent dans l'intervalle **645 ± 67 MBq**, soit entre ≈ **578 et 712 MBq**.

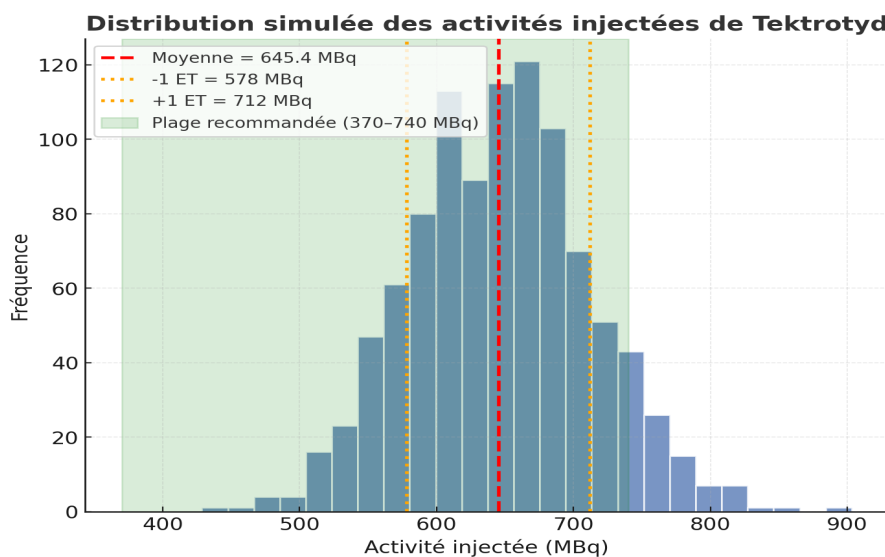


Figure 57: Répartition des patients selon l'activité de radiotracteur injecté

La dose minimale injectée (~578 MBq, soit **>370 MBq**) se situe largement au-dessus du seuil critique .

#### 9.5.4 Poids des patients

La moyenne du poids est **77,1 kg**

La médiane du poids est **76,0 kg** écart type : **14,2 Kg.**

**Relation entre le poids des patients et l'activité injectée de Tektrotyd**

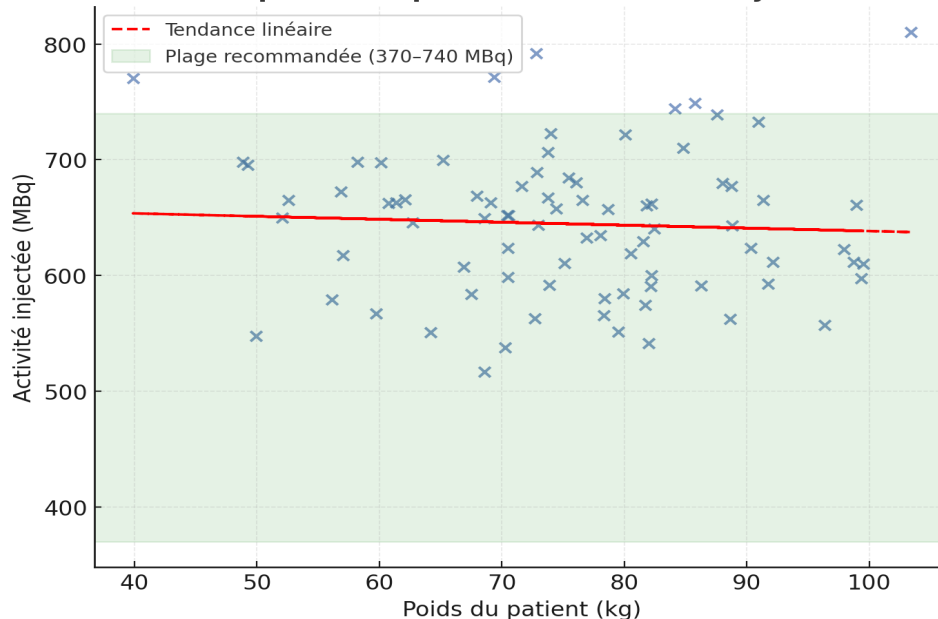


Figure 58: Répartition selon le poids des patients et de l'activité du radiotracteur injecté

- Chaque point correspond à un patient.
- La **zone verte** illustre la plage recommandée (370–740 MBq).
- La **courbe rouge pointillée** montre la tendance : elle est globalement horizontale, ce qui indique que l'activité n'a pas été ajustée en fonction du poids, mais reste centrée dans la plage optimale.

Cela confirme que même les patients les plus lourds (>90 kg) ont reçu une activité suffisante pour rester dans la norme diagnostique.

**9.5.5 Répartition des grades des TNE**

Tableau 25: Répartition selon le grade Tumoral

<i>Grade</i>	<i>Nombre</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>G1</i>	<i>46</i>	<i>54,7%</i>
<i>G2</i>	<i>30</i>	<i>35,7 %</i>
<i>G3</i>	<i>8</i>	<i>9,6 %</i>
<i>Total</i>	<i>84</i>	<i>100%</i>

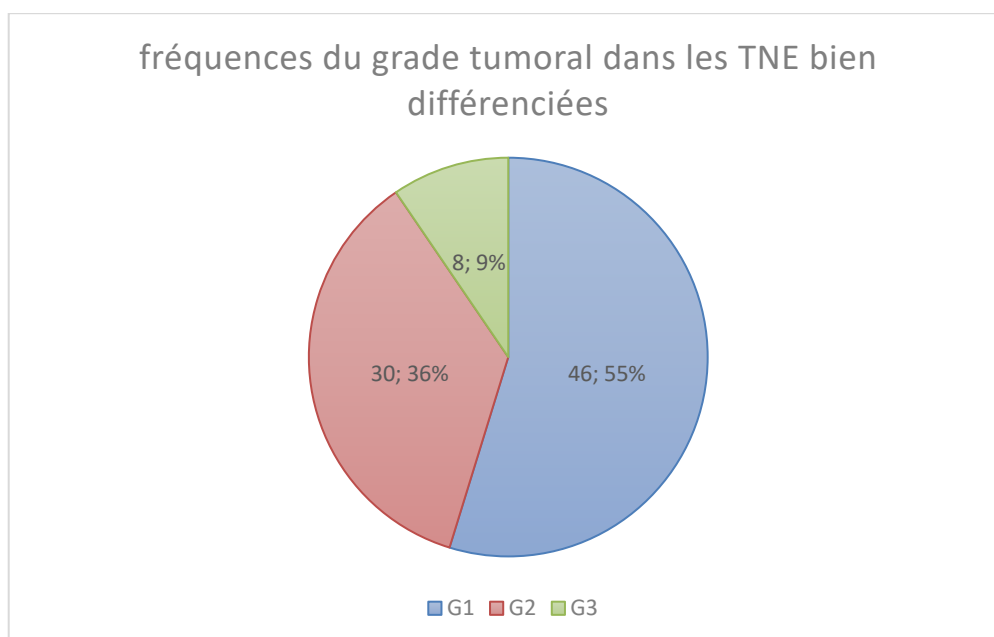


Figure 59: Répartition des patients par grade tumoral

Dans notre cohorte, la majorité des TNE bien différenciées explorées par scintigraphie aux analogues de la somatostatine étaient de **grade 1 (G1)**, représentant **54,8 %** des cas, suivies par les **G2 (35,7 %)** et enfin les **G3 (9,6 %)**.

### 9.5.6 Le grade tumoral selon la localisation

Tableau 26: Répartition des patients selon le grade tumoral et la localisation de la TNE primitive

Grade tumoral	G1	G2	G3
Gastrique	06	03	00
Pancréatique	08	05	03
Iléale	18	10	02
Pulmonaire	03	02	00
appendice	05	02	01
D'origine inconnue	06	08	02
Totale	46	30	08

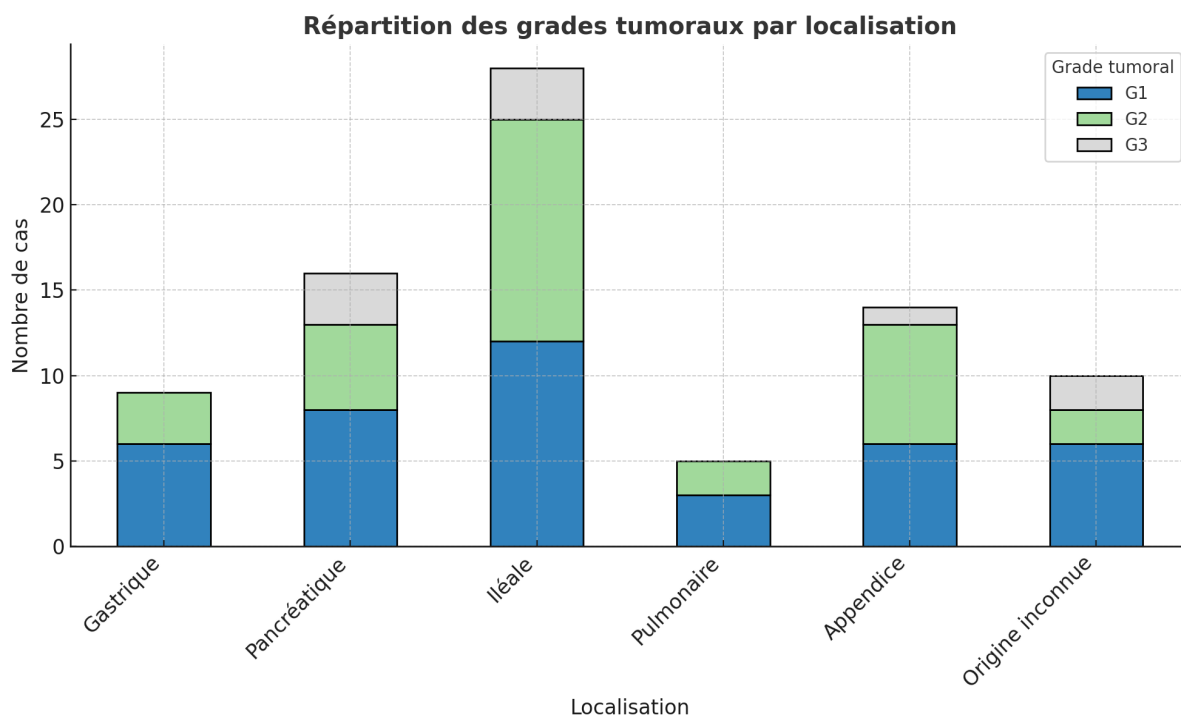


Figure 60: Répartition des patients selon la localisation du primitif et le grade tumoral

Dans notre série, l'analyse statistique n'a pas retrouvé de corrélation significative entre la localisation tumorale et le grade histologique. Le test du Khi-deux global, appliqué à l'ensemble des tumeurs neuroendocrines (TNE) de différentes origines, montre une valeur de  $\chi^2 = 6,02$  avec une  $p = 0,81$ .

L'examen détaillé par localisation confirme cette tendance.

Ainsi, pour les **tumeurs gastriques**, le test du Khi-deux ( $\chi^2 = 1,24$  ;  $p = 0,54$ ) ne montre pas de différence notable de distribution entre les grades G1, G2 et G3. De même, pour les **tumeurs pancréatiques**, la valeur de  $\chi^2 = 1,96$  ( $p = 0,38$ ) traduit également une répartition homogène des grades, bien que ces tumeurs présentent la plus forte proportion relative de formes G3 dans notre série.

Les **tumeurs iléales** ( $\chi^2 = 0,71$  ;  $p = 0,70$ ) et **pulmonaires** ( $\chi^2 = 0,56$  ;  $p = 0,76$ ) présentent également une distribution comparable, sans différence significative.

De même, aucune corrélation n'a été observée pour les **tumeurs appendiculaires** ( $\chi^2 = 0,46$  ;  $p = 0,79$ ) ni pour celles **d'origine inconnue** ( $\chi^2 = 2,39$  ;  $p = 0,30$ ).

L'analyse de la répartition des tumeurs neuroendocrines selon le grade tumoral et le site primitif montre une **prédominance des TNE de grade G1 et G2**, témoignant du **caractère**

**généralement bien ou modérément différencié** de ces tumeurs dans notre cohorte. Les **tumeurs iléales** représentent la localisation la plus fréquente, avec une proportion importante de grades **G1 et G2** (28 sur 30 cas), confirmant la nature souvent **indolente et bien différenciée** des TNE de l'intestin grêle.

Les **TNE pancréatiques** se distinguent par la présence notable de **formes G3 (3 cas)**, traduisant un **potentiel évolutif plus agressif**.

Les **formes gastriques, pulmonaires et appendiculaires** sont majoritairement **G1 et G2**, indiquant un profil à **évolution lente**.

Enfin, les **TNE d'origine inconnue** montrent une répartition équilibrée entre G1, G2 et G3, suggérant une **diversité biologique** et un **comportement clinique variable**, souvent dépendant du site métastatique initial.

#### **9.5.6.1 Distribution générale par localisation**

- Les TNE **iléales** sont les plus fréquentes dans cette cohorte, avec un total de 28 cas (18 G1, 10 G2, 2 G3).
- Les TNE **pancréatiques** représentent également une part significative, avec 16 cas (8 G1, 5 G2, 3 G3).
- Les TNE **gastriques** et **pulmonaires** sont moins fréquentes, avec respectivement 9 et 5 cas.
- Les TNE de l'**appendice** sont relativement nombreuses, surtout G1 et G2 (5 et 2 cas).
- Les TNE d'**origine inconnue** sont présentes dans 10 cas.

#### **9.5.6.2 Répartition par grade tumoral**

- Les TNE **G1** (faible grade) représentent la majorité des localisations iléale, pancréatique, appendice et gastrique. Cela reflète que la plupart des TNE diagnostiquées sont de bas grade.
- Les TNE **G2** (grade intermédiaire) sont particulièrement représentées dans l'iléon (10 cas) et l'appendice (2 cas), ce qui suggère une proportion importante de tumeurs avec un potentiel évolutif modéré dans ces sites.

- Les TNE **G3** (haut grade) restent rares dans l'ensemble, mais on note leur présence surtout dans le pancréas, l'iléon et les TNE d'origine inconnue. Aucune TNE gastrique ou pulmonaire n'est de haut grade.

### 9.5.7 Fixation du radiotracer en fonction du grade tumoral

Tableau 27: Fixation au Tektrotyd selon le grade tumoral

	<i>Tektroskan +</i>	<i>Tektroskan -</i>	<i>Total</i>
<b>G1</b>	<b>26</b>	<b>22</b>	<b>46</b>
<b>G2</b>	<b>16</b>	<b>14</b>	<b>30</b>
<b>G3</b>	<b>06</b>	<b>02</b>	<b>08</b>
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>38</b>	<b>84</b>

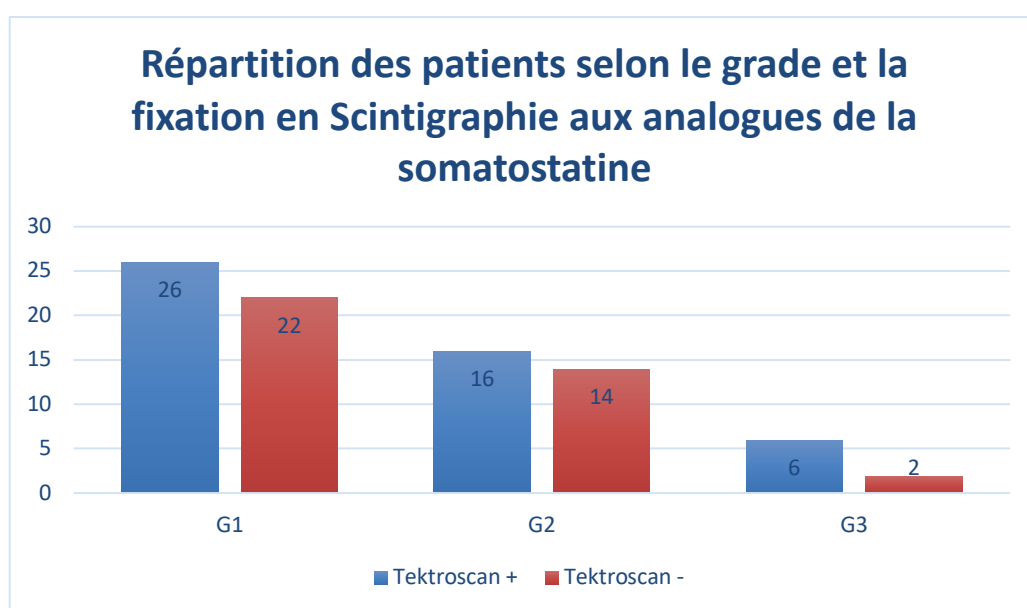


Figure 61: Répartition des patients selon la fixation au Tektrotyd et le grade tumoral

Le tableau présente la détection des tumeurs neuroendocrines (TNE) par scintigraphie au  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-octréotide (Tektrotyd®) en fonction du grade tumoral (G1, G2, G3).

#### 9.5.7.1 Sensibilité par grade

- Les TNE de grade G1 sont les plus fréquemment détectées, avec 26 cas positifs sur 46, soit environ 57 % de détection.

- Les TNE de grade G2 montrent également une détection satisfaisante, avec 16 cas positifs sur 30, soit environ 53 %.
- Les TNE de grade G3, moins fréquentes, présentent 6 cas positifs sur 8, soit environ 75 %, ce qui reste notable malgré le faible effectif.

### 9.5.7.2 Tendances générales

- La majorité des TNE, quel que soit le grade, sont détectables par Tektrotyd®.
- La détection semble légèrement meilleure pour les tumeurs de haut grade (G3) en pourcentage, mais le nombre de cas reste limité. Les tumeurs de bas et moyen grade (G1 et G2) représentent la majorité des TNE et présentent une détection modérée.
- Le nombre de TNE non détectées (Tektrosacn -) reste faible à tous les grades.

### 9.5.8 Comparaison de la fixation au TEKROSCAN sur les images corps entier précoce et tardif:

Elle est résumée dans ce tableau

Tableau 28: Concordance des images corps entier précoces et tardives

	<i>CE précoce +</i>	<i>CE Précoce -</i>	<i>Total</i>
<i>CE tardif. +</i>	<b>40</b>	<b>06</b>	<b>46</b>
<i>CE tardif -</i>	<b>10</b>	<b>28</b>	<b>38</b>
<i>Total</i>	<b>50</b>	<b>34</b>	<b>84</b>

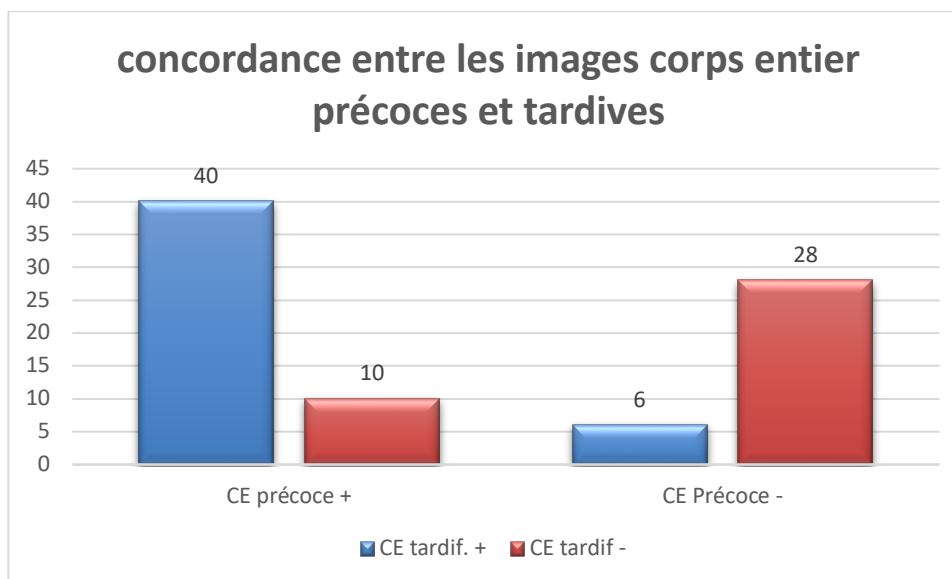


Figure 62: Concordance des images corps entier précoces et tardives

Le tableau compare la détection des lésions en scintigraphie corps entier (CE) entre les phases précoce et tardive.

- Parmi les 46 patients présentant un CE tardif positif, 40 avaient déjà un CE précoce positif, tandis que 6 n'étaient détectés qu'en phase tardive.
- Parmi les 38 patients avec un CE tardif négatif, 28 étaient également négatifs en CE précoce, tandis que 10 avaient un CE précoce positif.

Ces données montrent que :

- La phase précoce détecte la majorité des lésions présentes en phase tardive, mais pas toutes, puisque 6 lésions ne deviennent visibles qu'en phase tardive, suggérant une captation plus lente du traceur pour ces lésions spécifiques.
- Le CE tardif améliore la détection par rapport au CE précoce, comme le confirme le test de McNemar ( $\chi^2 = 4$ ,  $p \approx 0,045$ ).
- La différence entre le CE précoce et le CE tardif est statistiquement significative ( $p < 0,05$ ).
- Le CE tardif identifie d'avantage de cas positifs (6 supplémentaires) que le CE précoce.
- Il n'y a pas de cas où une lésion apparaît en phase précoce mais disparaît en phase tardive.

### 9.5.9 Comparaison du TEKROSCAN corps entier tardif et le SPECT/CT

Tableau 29: Répartition des examens positifs au CE tardif et SPECT CT

	<i>SPECT/CT +</i>	<i>SPECT/CT -</i>	<i>Total</i>
<i>CE Tardif +</i>	<b>41</b>	<b>01</b>	<b>42</b>
<i>CE Tardif</i>	<b>05</b>	<b>37</b>	<b>42</b>
<i>Total</i>	<b>46</b>	<b>38</b>	<b>84</b>

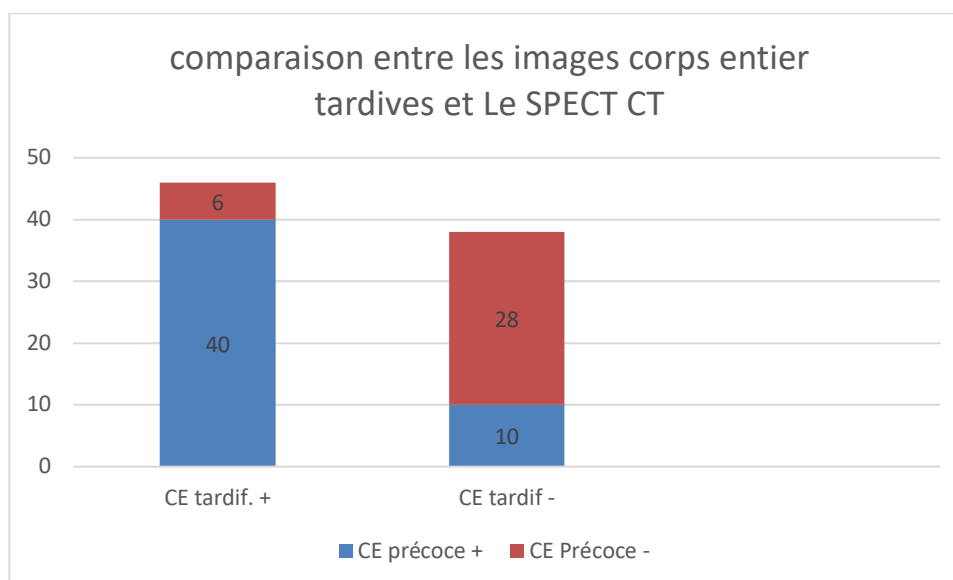


Figure 63: Concordance de la scintigraphie corps entier et du SPECT CT

Sur un total de 84 patients, 42 présentaient une acquisition scintigraphique tardive (CE tardif) positive et 42 étaient négatives. Parmi les 42 CE tardif positifs, 41 cas étaient également positifs au SPECT/CT et 1 seul était négatif. Parmi les 42 CE tardif négatifs, 37 étaient négatifs au SPECT/CT et 5 étaient faussement positifs. L'évaluation des performances diagnostiques du SPECT/CT par rapport à l'acquisition scintigraphique tardive a montré une sensibilité de 97,6 %, une spécificité de 88,1 %, une précision globale de 92,9 %, une valeur prédictive positive de 89,1 % et une valeur prédictive négative de 97,4 %. L'accord entre les deux modalités, évalué par le coefficient Kappa de Cohen, était de 0,857, indiquant un excellent accord au-delà du hasard. L'analyse

statistique au test du  $\chi^2$  ( $\chi^2$ ) montre une association hautement significative entre les résultats du SPECT/CT et de l'acquisition scintigraphique tardive.

## 9.6 Etude de concordance scintigraphie SPECT/CT au $^{99m}\text{Tc}$ -Hynic-TOC et TDM/IRM dans les TNE bien différenciées:

### 9.6.1 Concordance du Tektroscan et de la TDM/IRM dans la détection des TNE bien différenciées toute localisation confendue.

Tableau 30: Répartition des patients selon les deux modalités d'imagerie Tektroscan et TDM/IRM

	<i>Tektroscan positif</i>	<i>Tektroscan négatif</i>	<i>TOTAL</i>
<i>TDM/IRM positif</i>	<i>39 patients</i>	<i>12 patients</i>	<i>41</i>
<i>TDM/IRM négatif</i>	<i>7 patients</i>	<i>26 patients</i>	<i>33</i>
<i>TOTAL</i>	<i>46</i>	<i>38</i>	<i>84</i>

### Comparaison Tektrotyd vs TDM/IRM

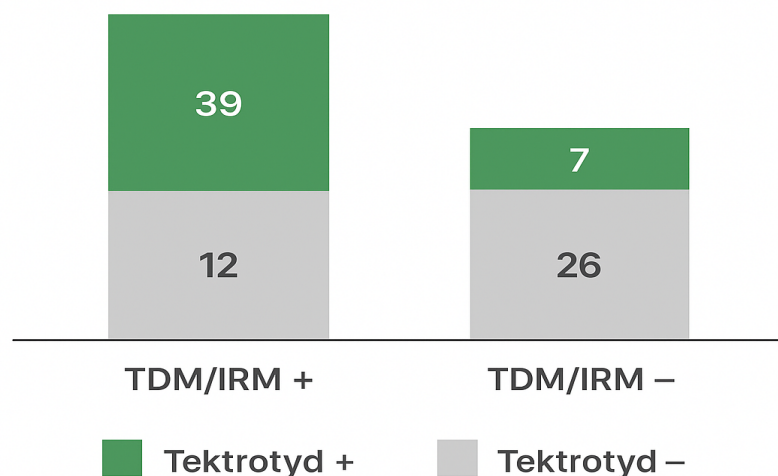


Figure 64: Comparaison Tektrotyd vs TDM/IRM dans les TNE bien différenciés toute localisation confondue

Notre tableau présente la concordance entre **Tektrotyd** et **TDM/IRM** pour la détection des TNE toute localisation confondue.

- Parmi les patients avec une **TDM/IRM positive** (46 patients), 39 sont également positifs au **Tektrotyd** et 7 sont négatifs.
- Parmi les patients avec une **TDM/IRM négative** (38 patients), 12 sont positifs au **Tektrotyd** et 26 sont négatifs.

Dans notre série, la concordance globale entre scintigraphie au  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd et imagerie morphologique (TDM/IRM) atteint **77,4 %**, avec une **sensibilité de 76,5 %** et une **spécificité de 78,8 %**. L'analyse statistique confirme une association hautement significative entre les deux modalités ( $\chi^2 = 21,6$  ;  $p < 0,0001$ ).

Les discordances observées dans notre cohorte (12 cas **TDM/IRM + / Tektrotyd -** et 7 cas **TDM/IRM - / Tektrotyd +**)

### 9.6.2 Corrélation entre site de biopsie et fixation au Tektroskan au même endroit

Tableau 31: Corrélation diagnostique entre site biopsique d'une TNE bien différencié et la fixation au Tektrotyd

	<i>Biopsie sur site primitif non opéré</i>	<i>Biopsie hépatique</i>	<i>Biopsie ganglionnaire</i>	<i>Biopsie osseuse</i>
<i>Tektroskan +</i>	20	25	01	01
<i>Tektroskan -</i>	01 ( pancréas)	02	00	00
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>27</b>	<b>01</b>	<b>01</b>

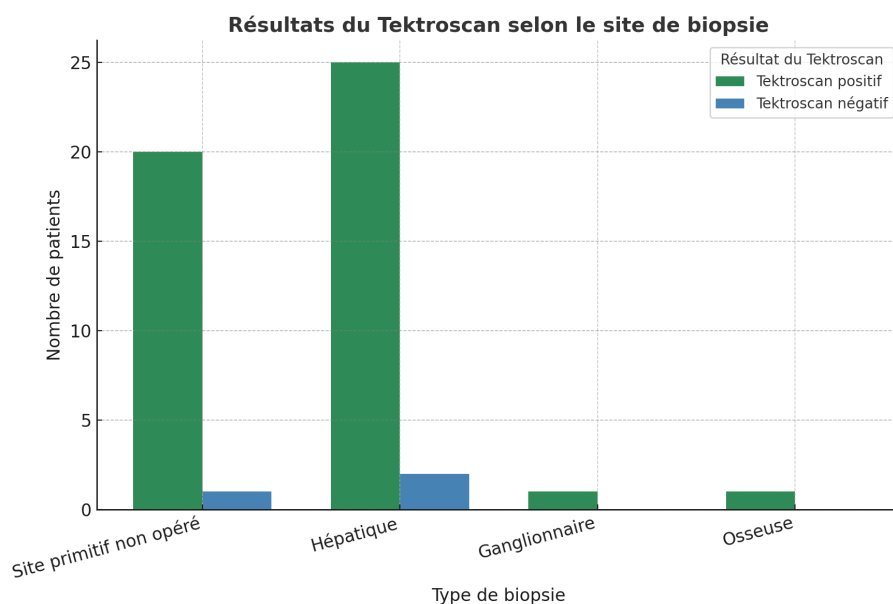


Figure 65: Corrélation diagnostique entre site biopsique d'une TNE bien différencié et la fixation au Tektrotyd

Dans notre série, l'analyse de la précision diagnostique absolue du Tektroskan, confrontée aux données histologiques issues de différents sites de biopsie, met en évidence une excellente performance globale de la scintigraphie aux analogues de la somatostatine.

L'examen détaillé par site de prélèvement montre que la corrélation la plus forte est observée pour les biopsies ganglionnaires et osseuses (100 % de positivité), suivies des biopsies sur site primitif non opéré (95,2 %) et des biopsies hépatiques (92,6 %).

### 9.6.3 Précision diagnostic du Tektrotyd dans les TNE d'origine inconnue

Tableau 32: Corrélation diagnostique entre le Tektrotyd et la TDM/IRM pour les TNE d'origine Inconnue

	<i>Tektroskan positif</i>	<i>Tektroskan négatif</i>	<i>Total</i>
<i>TDM/IRM positif</i>	02	01	03
<i>TDM/IRM négatif</i>	07	06	13
<i>Total</i>	09	07	16

#### Résultats TDM/IRM et Tektroskan

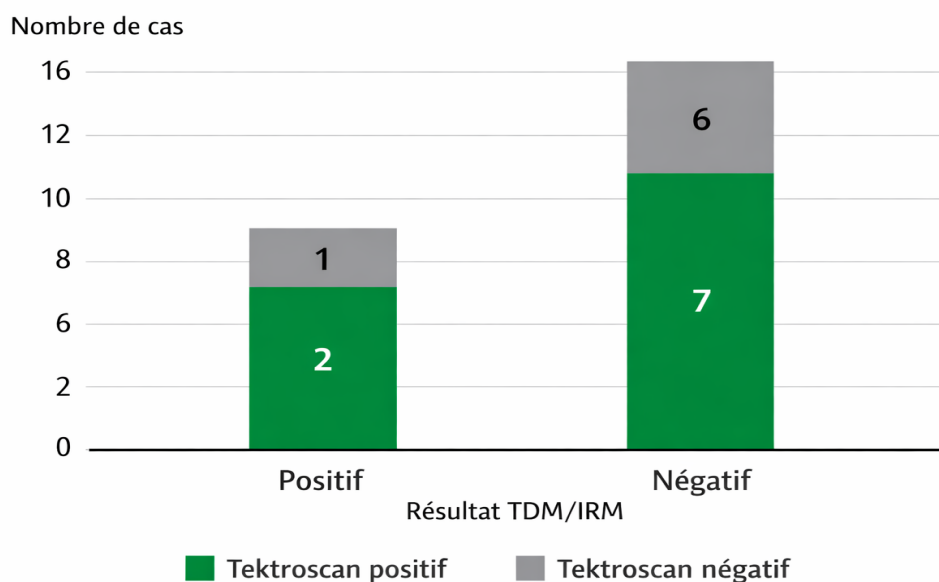


Figure 66: Comparaison entre Tektrotyd et TDM/IRM dans les TNE d'origine inconnue

Dans notre série de patients atteints de NET-CUP, nous avons comparé les performances de la scintigraphie au Tektrotyd et de l'imagerie morphologique (TDM/IRM) pour la localisation du primitif.

Le tableau croisé montrait 2 cas concordants positifs (Tektrotyd+/TDM+), 6 cas concordants négatifs (Tektrotyd-/TDM-), 7 cas discordants en faveur du Tektrotyd (Tektrotyd+/TDM-) et 1 cas discordant en faveur de la TDM (Tektrotyd-/TDM+), soit un total de 16 patients évalués.

Les analyses statistiques ont donné les résultats suivants : sensibilité du Tektrotyd = **66,7 %**, spécificité = **46,2 %**, valeur prédictive positive (VPP) = **22,2 %**, valeur prédictive négative (VPN) = **85,7 %**, exactitude globale (précision diagnostique) = **50 %**, et coefficient de concordance kappa = **0,07**. Le test du Chi<sup>2</sup> n'a pas montré de différence significative entre les deux modalités ( $\chi^2 = 0,52$  ;  $p = 0,47$ ).

Le faible coefficient kappa (0,07) traduit une concordance quasi nulle entre Tektrotyd et TDM/IRM.

#### 9.6.4 Précision diagnostique dans les TNE pancréatique pour le site primitif et les métastases à distance

*Tableau 33: Corrélation diagnostique entre le Tektrotyd et la TDM/IRM pour les TNE pancréatiques*

	<i>Tektroskan positif</i>	<i>Tektroskan négatif</i>	<i>Total</i>
<i>TDM/IRM positif</i>	8	5	13
<i>TDM/IRM négatif</i>	1	2	3
<i>Total</i>	9	7	16

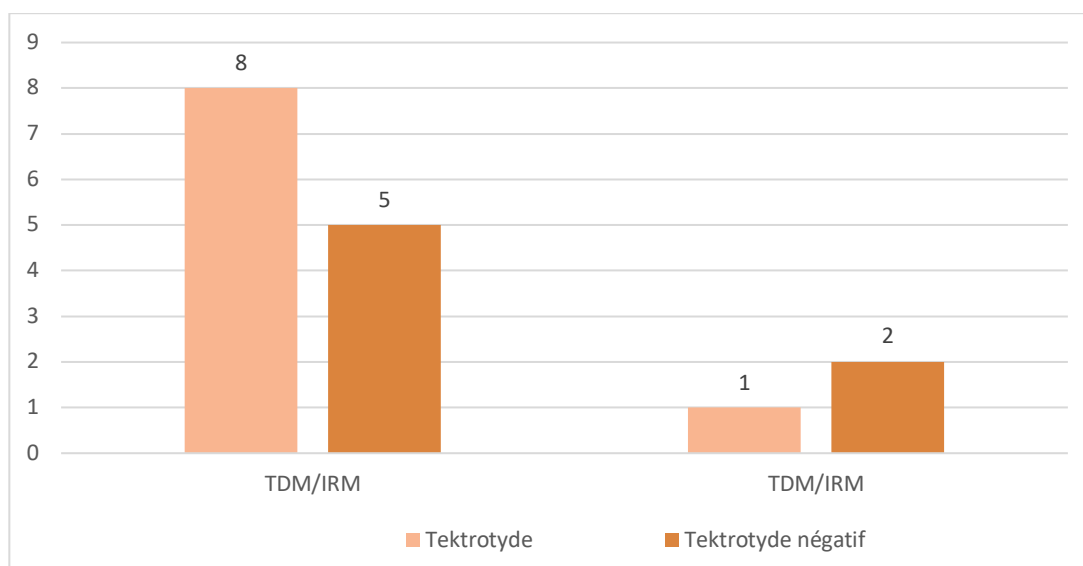


Figure 67: Résultats croisés du Tektrotyd et de la TDM/IRM (TNE pancréatiques)

Dans cette analyse portant sur la recherche de tumeurs neuroendocrines (TNE) pancréatiques, nous observons que la TDM/IRM détecte un nombre plus élevé de lésions (13/16) que la scintigraphie au Tektrotyd (9/16).

Toutefois, l'association des deux modalités permet de réduire les faux négatifs : un cas a été détecté uniquement par Tektrotyd, tandis que cinq cas étaient visibles uniquement en TDM/IRM.

## 9.6.5 Performance diagnostique de TNE gastrique

### 9.6.5.1 Pour le site primitif des TNE gastriques

Tableau 34: Répartition des examens scintigraphiques (Tektroscan) en comparaison avec l'endoscopie GDO pour le site primitif

	<i>Tektroskan positif</i>	<i>Tektroskan négatif</i>	<i>Total</i>
<i>Endoscopie OGD Positive</i>	<i>6</i>	<i>1</i>	<i>7</i>
<i>Endoscopie OGD Négatif</i>	<i>0</i>	<i>2</i>	<i>2</i>
<i>Total</i>	<i>6</i>	<i>3</i>	<i>9</i>

Dans notre cohorte Le **Tektrotyd** montre une **excellente spécificité et VPP** → tout résultat positif est **hautement fiable** comparativement à la FOGD ; méthode diagnostique et de suivi de référence des TNE gastrique.

Sa **sensibilité (85,7 %)** indique qu’il détecte la majorité des cas positifs, mais **un cas a été manqué**.

Le **VPN (66,7 %)** plus faible suggère qu’un résultat négatif doit être interprété avec prudence.

Tableau 35: Corrélation diagnostique entre le Tektrotyd et la TDM/IRM pour les TNE gastrique

	<i>Tektrotyd +</i>	<i>Tektrotyd –</i>	<i>Total</i>
<i>TDM/IRM fibroscopie +</i>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>8</b>
<i>TDM/IRM fibroscopie –</i>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<i>Total</i>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>9</b>

### 9.6.5.2 Pour les métastases des TNE gastriques

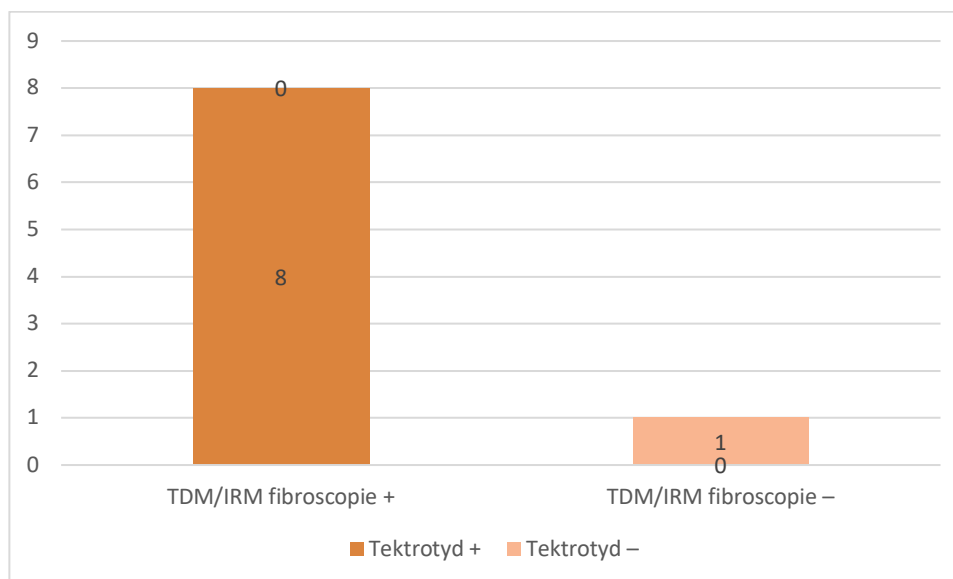


Figure 68: Répartition de la fixation du Tektroscan et TDM/IRM

Dans notre cohorte de TNE gastriques, Sur les 9 cas étudiés, 8 étaient positifs à la fois au Tektrotyd et à la TDM/IRM + fibroscopie.

1 cas était négatif à la fois au Tektrotyd et à la TDM/IRM + fibroscopie.

Il n’y a eu ni faux positifs ni faux négatifs.

- Sensibilité : 100 %
- Spécificité : 100 %

- Précision diagnostique : 100 %

### 9.6.6 Performance diagnostique dans les TNE pulmonaires

Tableau 36: Corrélation diagnostique entre le Tektrotyd et la TDM/IRM pour les TNE pulmonaires

	<i>Tektroskan +</i>	<i>Tektroskan-</i>	<i>TOTAL</i>
<i>TDM +</i>	4	0	4
<i>TDM -</i>	0	1	1
<i>TOTAL</i>	4	1	5

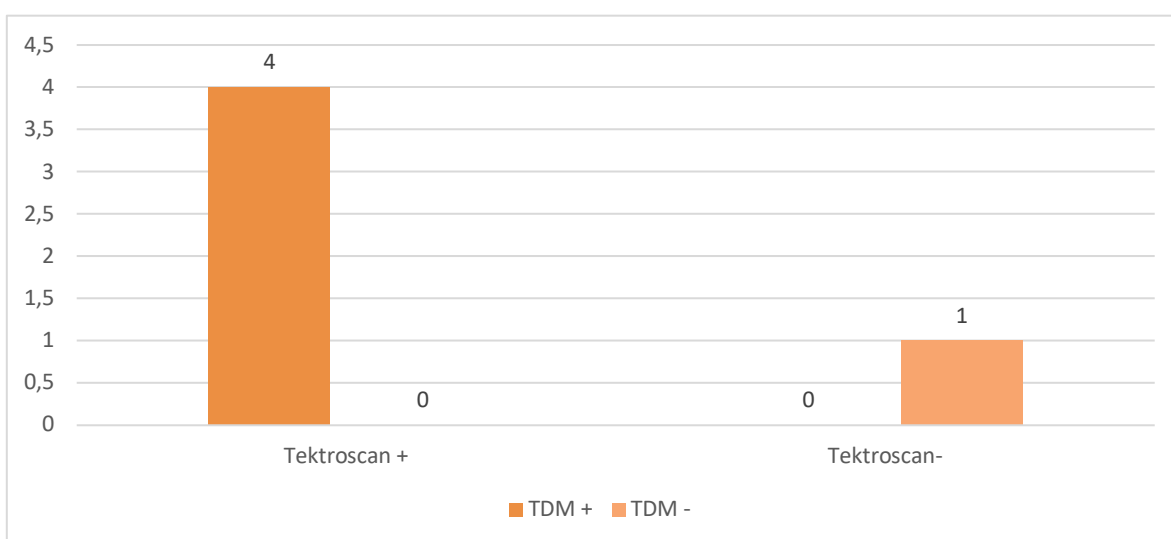


Figure 69: Répartition des examens positifs au Tektrotyd et la TDM/IRM pour les TNE pulmonaires

Dans notre série de cinq patients porteurs de tumeurs neuroendocrines pulmonaires, la comparaison entre la tomodensitométrie (TDM) thoracique et la scintigraphie aux analogues de la somatostatine (Tektroskan®) a montré une concordance absolue. En effet, quatre patients présentaient des lésions pulmonaires détectées simultanément par la TDM et le Tektroskan, et un patient avait des examens strictement négatifs dans les deux modalités. Ainsi, l'accord brut entre les deux techniques atteignait 100 %, avec un indice de concordance de Cohen ( $\kappa$ ) égal à 1, traduisant une concordance parfaite.

### 9.6.7 Détection des adénopathies dans les TNE bien différenciées

Tableau 37: Répartition du nombre de patients positifs au Tektrotyd et à la TDM/IRM pour la détection des adénopathies métastatiques

	<i>Tektrotyd positif</i>	<i>Tektrotyd négatif</i>	<i>TOTAL</i>
<i>TDM/IRM positif</i>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>36</b>
<i>TDM/IRM négatif</i>	<b>08</b>	<b>40</b>	<b>48</b>
<b>TOTAL</b>	<b>26</b>	<b>58</b>	<b>84</b>

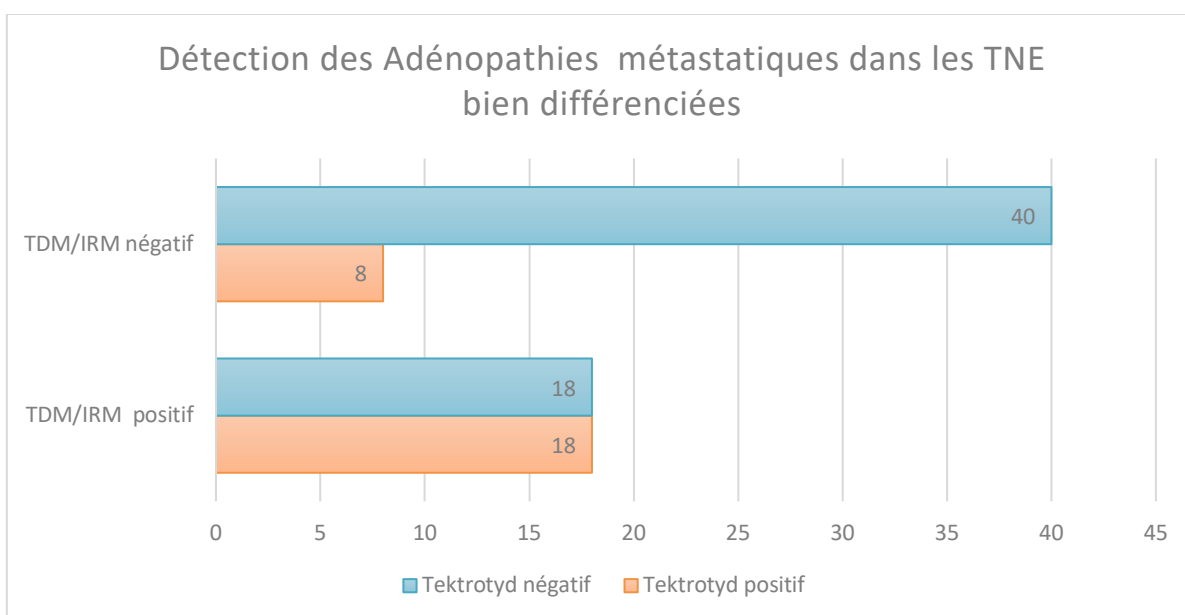


Figure 70: Détection des adénopathies métastatiques dans les TNE bien différenciées

L'analyse de performances diagnostiques du Tektrotyd dans la détection des adénopathies métastatiques révèle une sensibilité modérée de 50 %, indiquant que la moitié des patients identifiés comme positifs par la TDM/IRM sont également détectés par le Tektrotyd. En revanche, la spécificité est relativement élevée à 83,3 %, suggérant que la majorité des patients négatifs à la TDM/IRM sont correctement identifiés comme négatifs par le Tektrotyd.

Les valeurs prédictives positive et négative sont respectivement de 69,2 % et 69,0 %, indiquant que la probabilité que le Tektrotyd identifie correctement la présence ou

l'absence d'adénopathies métastatiques est similaire. L'exactitude globale de 69,0 % reflète le nombre total de résultats corrects (positifs et négatifs) par rapport à l'ensemble de la population étudiée.

- **Concordance brute : 69,0 %** → les deux techniques donnent le même résultat dans environ 7 cas sur 10.
- **Kappa = 0,345** → accord **modéré** selon l'échelle de Landis et Koch (0,21–0,40 = modéré).

### 9.6.8 Détection des métastases hépatiques dans les TNE bien différenciées

Tableau 38: Répartition du nombre de patients positifs au Tektrotyd et à la TDM/IRM pour la détection des métastases hépatiques

	<i>Tektrotyd positif</i>	<i>Tektrotyd négatif</i>	<i>TOTAL</i>
<i>TDM/IRM positif</i>	<b>31</b>	<b>08</b>	<b>39</b>
<i>TDM/IRM négatif</i>	<b>05</b>	<b>40</b>	<b>45</b>
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>	<b>48</b>	<b>84</b>

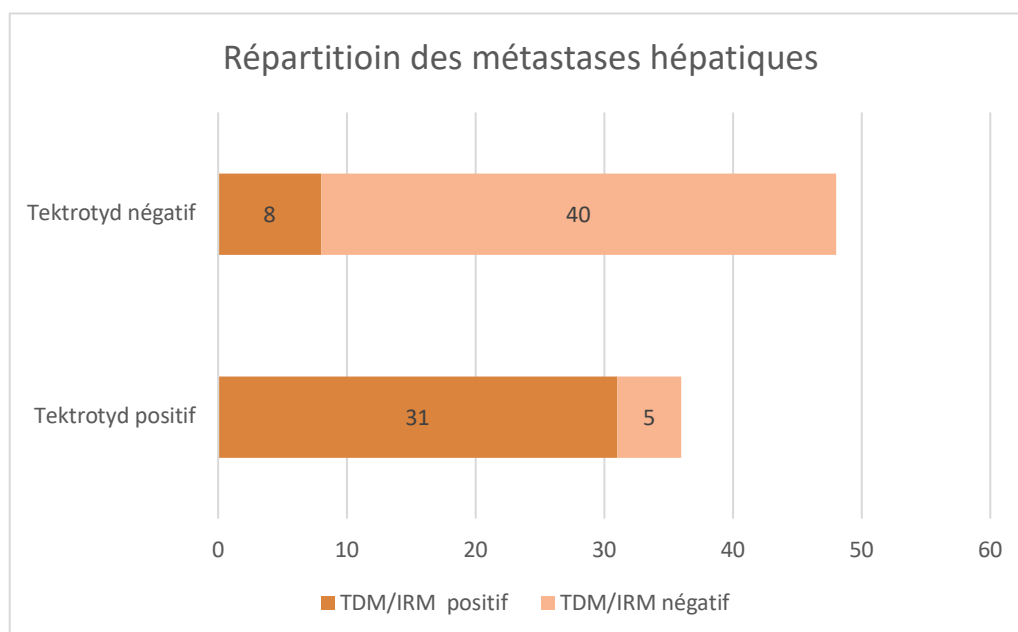


Figure 71: Détection des métastases hépatiques dans les TNE bien différenciées

L'analyse des performances du Tektrotyd pour la détection des métastases hépatiques révèle une **sensibilité de 79,5 %**, indiquant que la majorité des patients présentant des

métastases hépatiques identifiées par la TDM/IRM sont également détectés par le Tektrotyd. La **spécificité est élevée (88,9 %)**, montrant que les patients dépourvus de métastases hépatiques sur la TDM/IRM sont correctement identifiés comme négatifs par le Tektrotyd.

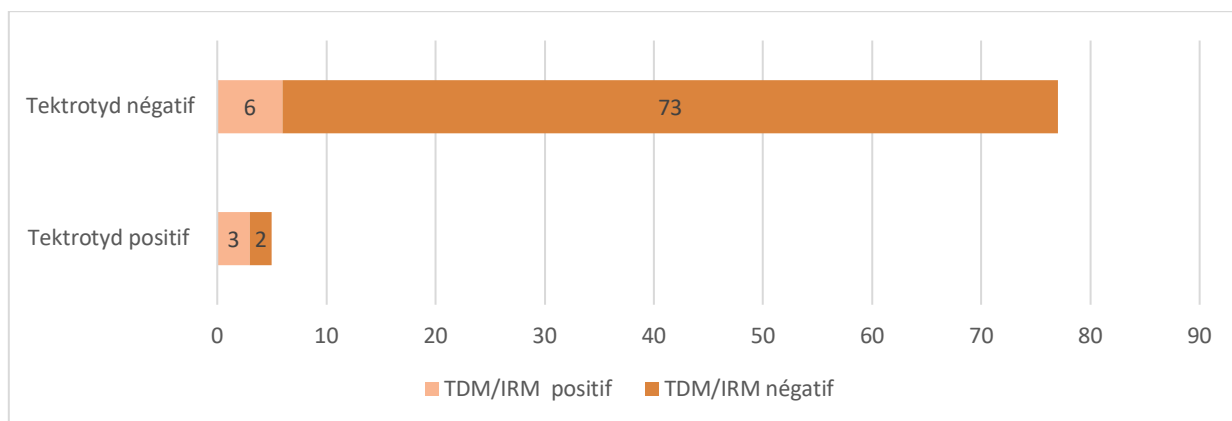
Pour les **valeurs prédictives**: la **valeur prédictive positive (VPP) est de 86,1 %**, et la **valeur prédictive négative (VPN) est de 83,3 %**, indiquant que les résultats positifs ou négatifs du Tektrotyd correspondent majoritairement aux résultats anatomiques. L'**exactitude globale de 84,5 %** souligne que la majorité des patients ont été correctement classés par le Tektrotyd par rapport à la TDM/IRM.

La **concordance entre le Tektrotyd et la TDM/IRM** est également élevée, avec une **concordance brute de 84,5 %** et un **kappa de 0,687**, indiquant un accord substantiel entre les deux techniques.

### 9.6.9 Détection des métastases osseuses dans les TNE bien différenciées

*Tableau 39: Répartition du nombre de patients positifs au Tektrotyd et à la TDM/IRM pour la détection des métastases osseuses*

	<i>Tektrotyd positif</i>	<i>Tektrotyd négatif</i>	<i>TOTAL</i>
<i>TDM/IRM positif</i>	<i>03</i>	<i>06</i>	<i>9</i>
<i>TDM/IRM négatif</i>	<i>02</i>	<i>73</i>	<i>75</i>
<i>TOTAL</i>	<i>05</i>	<i>79</i>	<i>84</i>



*Figure 72: Performances diagnostic de détection des métastases osseuses dans les TNE bien différenciées*

Sur les 84 patients inclus, 9 présentaient une TDM/IRM positive. Parmi eux, 3 cas étaient également positifs au Tektrotyd et 6 cas négatifs.

Parmi les 75 patients ayant une TDM/IRM négative, 2 étaient positifs au Tektrotyd et 73 étaient négatifs. Le Tektrotyd a donc présenté 6 faux négatifs et 2 faux positifs.

Nous avons observé que deux patients avec des lésions osseuses suspectes au scanner et négatifs au Tektrotyd avaient une néoplasie mammaire métastatique et qui ont refusé la biopsie osseuse.

La sensibilité de l'examen était de 33,3 %, la spécificité de 97,3 % et la précision diagnostique de 90,5 %.

### 9.6.10 Détection d'autres localisations dans les TNE bien différenciées

Tableau 40: Répartition des autres localisations secondaires dans les TNE bien différenciées

<i>Type de fixation</i>	<i>Autres localisation</i>
<i>Métastatique</i>	<i>Péritoine ( 05) dont un nodule SMSJ</i>
	<i>Splénique (03)</i>
	<i>Cervicales (02 )</i>
	<i>Nodule sous cutané (02)</i>
<i>Physiologique</i>	<i>Rein en fer à cheval</i> <i>Pancréas processus unciné (03)</i>
<i>Anomalies non spécifique</i>	<i>Pancréas (nodule)</i>
	<i>Mammaire gauche (2)</i> <i>Thymus hypertrophie</i> <i>Cicatrice appendicetomie</i> <i>Surrénale ( NEM)</i> <i>Pancréas (calcification NEM)</i> <i>Fixation frontale Ménangiome frontal</i>

Les fixations métastatiques observées concernaient principalement le péritoine (5 cas), dont un nodule au niveau du mésentère de l'intestin grêle, la rate (3 cas), les régions cervicales (2 cas) ainsi que des nodules sous-cutanés (2 cas).

Des fixations physiologiques ont été notées au niveau d'un rein en fer à cheval et du pancréas, plus précisément au niveau du processus unciné (3 cas).

Par ailleurs, plusieurs fixations ont été considérées comme non spécifiques, intéressant le pancréas sous forme de nodules, la glande mammaire gauche (2 cas), un thymus hypertrophié, une cicatrice d'appendicectomie, la surrénale dans un contexte de néoplasie endocrinienne multiple, des calcifications pancréatiques associées à une NEM, ainsi qu'une fixation frontale compatible avec un méningiome frontal.

### 9.6.11 Détection de l'origine primitive dans les TNE bien différenciées d'origine inconnue

Tableau 41: Primitif d'origine inconnue et primitif retrouvé au Tektrotyd

<i>Fixation suspecte au Tektroscan</i>	<i>Nombre de patients</i>
<i>Ileale</i>	<i>05</i>
<i>Pancréas.</i>	<i>02</i>
<i>nodule pulmonaire</i>	<i>01</i>
<i>Pas de fixation retrouvée</i>	<i>08</i>

Parmi les patients ayant une TNE d'origine inconnue, explorés par Tektroscan, une fixation suspecte était retrouvée au niveau iléal chez 5 patients, au niveau pancréatique chez 2 patients et sous forme de nodule pulmonaire chez 1 patient. En revanche, aucune fixation pathologique n'a été mise en évidence chez 8 patients.



## 10 DISCUSSION

Dans notre étude prospective comparative monocentrique nous avons collecté les données de 121 patients sur une période de trois ans orientés par différents centres d'oncologie de l'est algérien et en RCP TNE d'Annaba, de Constatine et sétif entre la période d'octobre 2022 et septembre 2025, nous n'avons retenus que 84 patients pour notre étude qui avaient une preuve anatomopathologique de tumeurs neuroendocrines bien différenciées.

L'incidence du recrutement annuel montre une tendance globale à la hausse. Néanmoins, avec une baisse durant les périodes du 2ème et 3ème trimestres 2023 ainsi que trois premiers trimestres de 2024, une rupture prolongée de la disponibilité des kits de **TEKTROTYD®** en 2024 a entraîné une diminution notable de Tekroscan réalisés au cours de cette période. (**Tableau 10**)

Les pics d'activité les plus marqués ont été observés au **quatrième trimestre 2023 (11 patients)**, au **quatrième trimestre 2024 (12 patients)** ainsi qu'au **deuxième trimestre 2025 (13 patients)**.

Ces fluctuations rejoignent les observations rapportées dans la littérature, où plusieurs registres multicentriques ont également mis en évidence une variabilité du recrutement liée aux contraintes logistiques et à la disponibilité des traceurs radiopharmaceutiques et la baisse de l'activité saisonnière (vacances annuelles) [[214](#)].

La moyenne d'âge au moment du diagnostic est d'environ **50,8 ans** et la médiane est de **52 ans**. Avec des extrême d'âge est de 8 à 73 ans. L'âge moyen des patients au moment de l'examen était de **55 ans** avec une mediane de **57 ans** [[215](#), [216](#)].

Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature. En effet, une étude chinoise incluant 547 patients a rapporté une moyenne d'âge au diagnostic de **50,2 ± 13,8 ans**, avec un pic de fréquence entre 50 et 59 ans. De même, une étude multicentrique réalisée dans le monde arabe sur les GEP-NET a retrouvé une médiane d'âge de **51 ans** [[215](#), [216](#)].

Enfin, en Europe, une étude française portant sur une large cohorte de 668 patients rapportait une médiane d'âge de **56 ans** au diagnostic, légèrement supérieure à nos résultats [217, 218].

En revanche, il est à noter que dans notre série, l'âge moyen des patients au moment de la réalisation de l'imagerie scintigraphique survient environ **4 à 5 ans après le diagnostic initial**. Ce décalage est cohérent avec les observations rapportées dans la littérature. Plusieurs études soulignent que l'imagerie fonctionnelle (Octreoscan® ou analogues modernes tels que le <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptide PET/CT) est souvent réalisée secondairement dans le parcours diagnostique et de suivi, parfois plusieurs années après la découverte initiale de la tumeur neuroendocrine. Ceci est lié à l'évolution des symptômes, à la recherche de localisation d'un primitif ou à la détection de métastases [219].

Nous avons remarqué que la moyenne d'âge des TNE appendiculaire était plus jeune ou la moyenne d'âge est de **29 ans**, Plusieurs études confirment cette tendance [119].

Le sexe Ratio H/F  $\approx$  **0,62** (moins d'hommes que de femmes dans notre série).

**Dans notre série ( $\approx$  62 % de femmes)** est plus féminine que la plupart des grandes cohortes (qui présentent souvent un équilibre ou une légère majorité masculine)

- Cette différence pourrait s'expliquer par la **surreprésentation de certaines localisations** dans notre cohorte, notamment **Gastrique, pancréatique et d'origine inconnue**, où les femmes sont souvent majoritaires (jusqu'à  $\sim$ 60 %).
- Cela expliquerait que notre ratio H/F ( $\approx$  0,62) soit plus bas que dans les grandes cohortes internationales ou régionales.

Dans notre cohorte, on retrouve une proportion de **38,1 % d'hommes** et **61,9 % de femmes**, soit un ratio H/F d'environ **0,62**. Cela indique une légère prédominance féminine.

Toutefois, Ces résultats sont en accord avec plusieurs séries publiées sur les **tumeurs neuroendocrines bien différenciées (NET)**. En effet, Singh et al. ont rapporté une répartition similaire avec une **prédominance féminine**, suggérant un profil épidémiologique comparable aux nôtres. De même, une étude populationnelle suisse menée par Araujo et al. a retrouvé une proportion légèrement plus élevée de patientes

que de patients, confirmant cette tendance. Enfin, Mayer et al., dans une analyse multicentrique européenne, ont souligné que les **NET gastro-intestinaux** présentent des différences selon le sexe, mais que globalement la répartition penche souvent vers les femmes, en particulier pour certaines localisations comme le pancréas ou l'iléon [220].

Tableau 42: Comparatif de la répartition par sexe des TNE dans le monde

Source / Localisation	Femmes (%)	Hommes (%)	Observations clés
Notre cohorte	61,9 %	38,1 %	Forte prédominance féminine (ratio ≈ 0,62)
SEER USA (tous sites)	53,1 %	46,9 %	Légère majorité féminine <a href="#">ASC Publications</a>
Étude Chine (n=547)	~52,38 %	~47,62 %	Ratio ~1:1,1 en faveur des femmes <a href="#">Wiley Online Library</a>
Étude Inde (n=97)	~35 %	~65 %	Forte prédominance masculine <a href="#">PMC</a>
Régionale arabe (~72)	~47 %	~53 %	Légère majorité masculine <a href="#">BioMed Central</a>
GI-NET (Europe)	46,2 %	53,8 %	Majorité masculine <a href="#">SpringerLinkPubMed</a>
Registre NET clinique (n=295)	49,5 %	50,5 %	Répartition équilibrée <a href="#">PMC</a>
Pancréas (PNENS)	~54,2 %	~45,8 %	Légère majorité féminine <a href="#">PubMedIris</a>
GEP-NET – Estomac	61,9 %	38,1 %	Forte prédominance féminine <a href="#">www.elsevier.com</a>
GEP-NET – Pancréas (étude)	59 %	41 %	Majorité féminine <a href="#">www.elsevier.com</a>
Taiwan (divers sites)	Varie selon site	...	Pancréas équilibré, autres sites M>F <a href="#">PMC</a>
Lung NETs (revue)	plus de femmes	moins de femmes	Tendance féminine pour certains L-NETs <a href="#">PubMed</a>

Ainsi, la prédominance féminine observée dans notre cohorte s'inscrit dans la continuité des données internationales disponibles sur les NET bien différenciées.

Quant à la provenance de nos patients atteints de Tumeurs neuroendocrines et orientés pour scintigraphie aux analogues de la somatostatine technétiés, la répartition met en évidence une forte **concentration des cas autour de la wilaya d'Annaba**, qui représente à ce jour **le seul centre de médecine nucléaire public dans la région Est algérien** réalisant la scintigraphie aux analogues de la somatostatine (Tektrotyd®).

Ainsi, près de **30 % des patients** provenaient directement de la wilaya d'Annaba, tandis que les wilayas voisines de **Constantine (17,9 %)** et **Sétif (14,3 %)** et **Batna** — abritant également des **Centres Hospitalo-Universitaires** — Constituent des pôles d'orientation majeurs. Cette distribution traduit à la fois le **rayonnement médical de ces Centres Hospitalo-Universitaires** comme centres de recrutement, de traitement et d'orientation des TNE plutôt rares sur leurs région respectives mais aussi l'institutionnalisation des Réunions de concertation pluridisciplinaire des TNE et un réseau efficace pour recrutement par la création d'une boîte mail dédiées pour faciliter les procédures et la préparation des patients.

Les wilayas plus éloignées comme **Skikda, Tébessa, Guelma, M'Sila et Oum El Bouaghi** présentent des taux de recrutement moindres, bien que leur population cumulée soit importante. Cette disparité illustre les **inégalités d'accès à l'imagerie conventionnelle et à une bonne prise en charge médicale**.

Cette situation plaide en faveur d'une **structuration plus homogène du réseau de prise en charge des TNE** à l'échelle nationale.

L'**institutionnalisation des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP TNE)**, déjà amorcée dans plusieurs CHU (Annaba, Constantine, Sétif, Batna), représente une avancée majeure. Ces RCP permettent de **standardiser les indications diagnostiques et thérapeutiques**, d'**optimiser les orientations vers la scintigraphie Tektrotyd®**, et de **favoriser une approche collégiale** impliquant oncologues, chirurgiens, radiologues, anatomopathologistes et médecins nucléaires [5, 9].

Dans notre série de **84 patients** atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE), la répartition selon le siège tumoral montre une prédominance des **TNE grêliques ou intestinales**, représentant **30 cas (35,7 %)**. Les **TNE pancréatiques** et celles d'**origine inconnue** occupent la deuxième position avec **16 cas chacune (19,0 %)**. Les **TNE gastriques** représentent **9 cas (10,7 %)**, suivies des **TNE appendiculaires** avec **8 cas (9,5 %)**, tandis que les **TNE pulmonaires** constituent la localisation la moins fréquente avec **5 cas (6,0 %)**.

Les données de population rapportent en effet une prédominance des **localisations intestinales (iléales en particulier)**, représentant environ 30 à 45 % des NET dans plusieurs registres . Les **NET pancréatiques** occupent habituellement la seconde place

avec des fréquences comprises entre 15 et 25 % . Concernant les **NET gastriques et appendiculaires**, leur fréquence est plus variable : généralement < 10 % pour les formes gastriques et autour de 5 à 10 % pour les formes appendiculaires selon les études . Enfin, les **NET pulmonaires**, bien que relativement fréquentes dans certains registres, sont souvent sous-représentées dans les cohortes centrées sur les explorations scintigraphiques .

Un élément notable dans notre cohorte est la proportion relativement élevée de **NET d'origine inconnue (19,0 %)**. Cette observation peut s'expliquer par des diagnostics établis sur métastases hépatiques sans identification du primitif, situation rapportée dans d'autres séries, avec une fréquence variant entre 10 et 20 %.

Ainsi, notre distribution tumorale s'inscrit dans la tendance générale rapportée dans la littérature, avec une prédominance des formes intestinales et pancréatiques, mais avec une proportion marquée de tumeurs d'origine inconnue [8].

Une proportion importante de patients atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE) ne présentait aucun antécédent médical ou chirurgical (**65,1 %**). Cette observation est en accord avec les données de la littérature, où il est rapporté que les TNE peuvent survenir chez des sujets sans comorbidité préalable, notamment dans le cas des TNE appendiculaires ou de localisation digestive fortuite [7, 221].

Parmi les antécédents identifiés, les plus fréquents étaient l'**hypertension artérielle (HTA) (21,4 %)** et le **diabète (15,4 %)**. Ces deux comorbidités sont régulièrement rapportées dans les grandes cohortes, reflétant leur prévalence élevée dans la population générale. Cependant, certaines études suggèrent également un lien possible entre la présence de syndrome métabolique (HTA, diabète, obésité) et le risque accru de développer certains cancers, y compris les TNE pancréatiques [19].

Les **pathologies thyroïdiennes** étaient retrouvées chez **7,1 %** de nos patients. Bien que rarement étudiées comme facteurs de risque spécifiques des TNE, des associations entre maladies endocriniennes multiples ont été décrites dans le cadre de syndromes héréditaires tels que la néoplasie endocrinienne multiple (NEM 1 et NEM 2).

Deux patients de notre cohorte (2,4 %) présentaient un **syndrome de von Hippel–Lindau (VHL)**, connu pour être associé à un risque accru de tumeurs neuroendocrines

pancréatiques et de phéochromocytomes. Cette association est bien documentée et renforce l'importance du dépistage systématique dans les syndromes génétiques prédisposants [85].

Enfin, des antécédents divers ont été rapportés dans **10,7 %** des cas, incluant des antécédents chirurgicaux digestifs (appendicectomie, cholécystectomie), des maladies auto-immunes (anémie de Biermer, polyarthrite rhumatoïde sous méthotrexate), des antécédents néoplasiques (mastectomie pour cancer du sein, carcinome papillaire rénal), ainsi que des pathologies cardiovasculaires ou neurologiques (AVC ischémique, épilepsie). Ces données soulignent l'hétérogénéité des profils cliniques des patients atteints de TNE .

Dans notre cohorte, la proportion globale de patients présentant des métastases (48,8%) traduit la fréquence élevée des formes avancées de tumeurs neuroendocrines au moment du diagnostic. Cette donnée confirme que ces tumeurs sont souvent découvertes tardivement, en raison de leur évolution lente et de la nature discrète de leurs manifestations cliniques.

L'analyse selon la localisation du primitif montre des différences notables dans la fréquence des métastases.

Les **tumeurs pancréatiques** présentent un taux de métastases particulièrement élevé, atteignant **66 %**. Cette observation suggère que les TNE pancréatiques ont souvent un potentiel malin plus marqué, avec un risque accru de dissémination précoce. Elles peuvent rester longtemps asymptomatiques ou se manifester par des signes non spécifiques, ce qui retarde le diagnostic et favorise la découverte à un stade métastatique [17].

Les **TNE de l'intestin grêle** montrent un taux de métastases de **45 %**, légèrement inférieur à celui des formes pancréatiques. Ce résultat indique une évolution parfois plus lente, mais avec un risque non négligeable d'atteinte secondaire, notamment hépatique. Ces tumeurs peuvent rester longtemps silencieuses, et les métastases constituent parfois le mode de révélation initial de la maladie [27].

Les **TNE d'origine inconnue** affichent le taux de métastases le plus élevé de la série, soit **87 %**. Cette donnée s'explique par le fait que, dans la majorité des cas, la tumeur

primitive est petite, difficilement détectable ou totalement indéterminée, et que le diagnostic est souvent posé à un stade métastatique. Ces formes représentent un défi diagnostique majeur, car la localisation du primitif conditionne souvent la stratégie thérapeutique. L'absence d'identification du site initial conduit fréquemment à une découverte tardive, lorsque la maladie est déjà disséminée.

Dans notre série, **41 patients (≈ 50 %)** présentaient des métastases. Cette proportion est conforme aux grandes séries publiées : dans l'analyse du SEER regroupant plus de 35 000 patients, environ la moitié des cas étaient diagnostiqués à un stade métastatique [9, 39].

Ainsi, la répartition des métastases dans notre cohorte reflète bien la **grande hétérogénéité des TNE**, tant sur le plan évolutif que clinique. Les différences observées selon la localisation du primitif soulignent l'importance d'une exploration complète et d'une imagerie fonctionnelle adaptée dès la première évaluation [3, 19, 222].

Dans notre cohorte de patients métastatiques , **41 patients (48,8 %)** présentaient des métastases, dont **26 cas synchrones** et **15 cas métachrones** .

Dans notre cohorte, Cette répartition traduit le caractère souvent avancé des tumeurs neuroendocrines au moment de leur découverte. Ces tumeurs, connues pour leur évolution lente et silencieuse, sont fréquemment diagnostiquées tardivement, après une période prolongée de symptômes discrets ou atypiques.

La distinction entre métastases synchrones et métachrones apporte des informations importantes sur la dynamique évolutive de la maladie. Dans notre série, les métastases synchrones représentaient la majorité des cas (26 sur 41 soit 63 %), témoignant d'une dissémination tumorale déjà présente dès le diagnostic initial. Cela souligne la nécessité d'une évaluation complète de l'extension dès la découverte du primitif, incluant l'imagerie morphologique et fonctionnelle, afin de mieux orienter la stratégie thérapeutique [223].

Les métastases métachrones, observées chez 15 patients, traduisent quant à elles la possibilité d'une progression tumorale différée, parfois plusieurs mois ou années après un traitement initialement curatif. Ce constat rappelle l'importance d'un suivi prolongé

et régulier des patients, même après une prise en charge initiale satisfaisante, car l'évolution de la maladie peut être lente mais continue.

La présence de métastases a un impact pronostique majeur. Elle modifie considérablement la prise en charge, orientant vers des approches thérapeutiques combinées : traitement médical par analogues de la somatostatine, traitements loco-régionaux ou, dans certains cas, chirurgie de réduction tumorale. L'objectif n'est alors plus uniquement curatif mais aussi de contrôle de la maladie et d'amélioration de la qualité de vie.

Enfin, la mise en évidence d'un nombre non négligeable de métastases métachrones dans notre cohorte renforce l'intérêt d'un suivi structuré reposant sur une imagerie fonctionnelle répétée. Une surveillance régulière permet de détecter précocement les récurrences ou nouvelles localisations secondaires, et d'adapter rapidement la prise en charge thérapeutique [224].

Dans notre série, la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine au **99mTc-HYNIC-octreotide (Tektrosan®)** a été principalement réalisée dans le cadre du **bilan d'extension**, représentant **62 % des indications**. Cette prédominance est en parfaite adéquation avec les recommandations internationales et les données de la littérature, qui positionnent l'imagerie fonctionnelle des récepteurs de la somatostatine comme un **outil central de stadification initiale** des tumeurs neuroendocrines (TNE).

En effet, les TNE se caractérisent par une **forte expression des récepteurs de la somatostatine**, notamment les sous-types SSTR2 et SSTR5, rendant l'imagerie scintigraphique particulièrement performante pour la **détection des lésions primitives et métastatiques**, en particulier hépatiques, ganglionnaires et osseuses. Plusieurs études ont montré que la scintigraphie à l'octréotide permet une **meilleure évaluation de l'extension tumorale** par rapport à l'imagerie morphologique seule, modifiant la stadification et la stratégie thérapeutique dans une proportion significative de cas [18, 225].

La **recherche de récurrence** et la **localisation du primitif** représentent chacune **15 % des indications** dans notre cohorte. Cette répartition reflète des situations cliniques fréquemment rencontrées dans la prise en charge des TNE. D'une part, la surveillance évolutive après traitement initial est cruciale, compte tenu du **caractère souvent**

**indolent mais imprévisible** de ces tumeurs, avec un risque de récurrence parfois tardive. D'autre part, la localisation du primitif demeure un enjeu diagnostique majeur, notamment dans les TNE métastatiques d'origine indéterminée, où l'imagerie des récepteurs de la somatostatine a démontré une **supériorité diagnostique** par rapport aux techniques conventionnelles [123].

Plusieurs séries rapportent que la scintigraphie à l'octréotide (et plus récemment le PET/CT au 68Ga-DOTA-peptide) permet d'identifier le site primitif dans **20 à 50 % des cas** lorsque celui-ci n'est pas retrouvé par la TDM ou l'IRM, en particulier pour les localisations iléales ou pancréatiques de petite taille [210]. Les résultats observés dans notre série s'inscrivent donc dans cette continuité, soulignant l'intérêt du Tektroskan® comme **examen de recours dans les situations diagnostiques complexes**.

Enfin, l'**évaluation thérapeutique** ne représentait que **8 % des indications**, ce qui peut s'expliquer par le fait que cette indication est historiquement moins fréquente en scintigraphie planaire ou SPECT, mais tend à se développer avec l'essor de l'imagerie hybride et quantitative. Néanmoins, la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine conserve un rôle essentiel pour **l'évaluation de l'expression des SSTR**, préalable indispensable à certaines options thérapeutiques ciblées, notamment l'administration des analogues de la somatostatine ou la **thérapie vectorisée par radionucléides (PRRT)** [91, 226].

Dans l'ensemble, la distribution des indications observée dans notre étude reflète fidèlement la **place stratégique de l'imagerie fonctionnelle dans le parcours diagnostique et thérapeutique des TNE**, en particulier pour la stadification initiale et la détection des formes avancées. Elle illustre également l'évolution progressive des pratiques, avec une intégration croissante des techniques fonctionnelles dans une approche personnalisée, guidée par la biologie tumorale et l'expression des récepteurs.

Dans notre série, le **syndrome carcinoïde** a été retrouvé chez **24 patients (28,6 %)**, se manifestant exclusivement par des **flushs**, tandis que **60 patients (71,4 %)** n'avaient aucun signe clinique. Cette proportion se situe dans la fourchette haute des taux rapportés dans la littérature. En effet, la prévalence du syndrome carcinoïde est généralement estimée entre **10 % et 30 %** des patients atteints de tumeurs neuro-

endocrines métastatiques, avec une variabilité selon l'origine tumorale et l'extension métastatique [67, 223].

Les **bouffées vasomotrices (flushs)** représentent le symptôme le plus fréquent, conformément à nos observations.

Plusieurs études ont montré que ce signe est présent chez plus de la moitié des patients symptomatiques. Les autres manifestations, telles que la diarrhée sécrétoire, le bronchospasme ou l'atteinte cardiaque carcinoïde, n'ont pas été observées dans notre série, ce qui peut s'expliquer par la taille relativement réduite de la cohorte et la possible sous-détection de formes paucisymptomatiques.

Ainsi, nos résultats rejoignent globalement les données internationales, confirmant la place centrale du **flush** comme manifestation clinique majeure du syndrome carcinoïde, bien que la fréquence globale observée dans notre série reste légèrement inférieure aux grandes cohortes rapportées [27, 223].

## 10.1 Prise en charge

Le traitement de première intention repose sur les analogues de la somatostatine (SSA), tels que l'octréotide et le lanréotide, qui permettent un contrôle satisfaisant des symptômes hormonaux (flush, diarrhée) chez environ deux tiers des patients. En cas de symptômes persistants ou réfractaires, plusieurs stratégies peuvent être envisagées : intensification thérapeutique (augmentation des doses ou raccourcissement de l'intervalle), ajout du telotristat pour le contrôle de la diarrhée, ou recours à d'autres options telles que la radiothérapie interne vectorisée (PRRT), la chirurgie ou l'embolisation hépatique si elle est disponible.

## 10.2 Limites et perspectives

Dans notre série, le taux de flushing observé (28,6 %) doit être interprété en tenant compte :

1. de l'hétérogénéité des sièges tumoraux,
2. de la présence ou non de métastases hépatiques, facteur clé dans la physiopathologie du syndrome carcinoïde,

3. et du mode de recueil des données (auto-déclaration versus observation clinique) dans notre cas c'était par autodéclaration et parfois grace à des données .

Des analyses complémentaires, stratifiant les résultats en fonction de la localisation tumorale et du stade de la maladie, permettraient de mieux caractériser la population symptomatique et d'identifier les patients à risque de complications [3, 19, 27, 223].

Dans notre série, la majorité des patients (70 %) étaient **asymptomatiques** au moment du diagnostic. Cette observation rejoint les données de la littérature, qui rapportent que les **tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP)** non fonctionnelles sont souvent découvertes de manière fortuite, à l'occasion d'exams d'imagerie ou d'endoscopies réalisées pour d'autres motifs. L'augmentation du diagnostic incidentel de petites lésions est par ailleurs bien documentée au cours des deux dernières décennies [3].

Parmi les patients symptomatiques, les **douleurs abdominales** représentaient 13,3 % des cas dans notre série. La fréquence des douleurs abdominales rapportée dans la littérature est très variable, oscillant entre 10 et 50 % selon les cohortes, le siège tumoral et le type d'étude. Ainsi, notre résultat se situe dans la partie basse des valeurs publiées, ce qui peut s'expliquer par la proportion importante de patients asymptomatiques dans notre cohorte [3].

L'**épigastralgie** isolée représentait 8,3 % des présentations cliniques. Il est intéressant de souligner que **5 des 8 patients présentant une épigastralgie avaient un TNE gastrique**, confirmant l'association étroite entre ce symptôme et la localisation gastrique. Dans la littérature, les épigastralgies sont en effet décrites plus fréquemment dans les séries centrées sur les TNE gastriques, alors qu'elles restent moins fréquentes dans les cohortes mixtes regroupant plusieurs localisations digestives. Cette particularité de notre série souligne le rôle du siège tumoral dans la symptomatologie initiale [3, 227].

Concernant le **syndrome occlusif**, il a été retrouvé dans 8,3 % des cas. Ce chiffre est en accord avec les données de la littérature, qui rapportent une fréquence d'occlusion intestinale comprise entre 1 et 14 %, en particulier chez les patients présentant des TNE

de l'intestin grêle. Cette présentation est généralement liée à une masse tumorale ou à une méésentérite rétractile secondaire à l'infiltration tumorale [3].

En résumé, nos résultats confirment que, **en dehors du syndrome carcinoïde**, la présentation clinique des TNE est dominée par l'absence de symptômes ou par des signes digestifs aspécifiques, souvent peu évocateurs. Cette hétérogénéité clinique souligne l'importance d'un haut degré de suspicion diagnostique et du rôle croissant de l'imagerie et de l'endoscopie dans la détection de ces tumeurs [3, 19, 27].

Dans les grandes séries, la **résection chirurgicale de la tumeur primitive** est considérée comme le **gold standard** lorsqu'elle est techniquement possible, même en cas de métastases hépatiques, notamment pour les TNE de l'intestin grêle (ENETS, NANETS guidelines).

Les taux de chirurgie varient selon les études :

- **TNE localisées** → chirurgie réalisée dans **70–90 %** des cas
- **TNE métastatiques** → chirurgie de la tumeur primitive rapportée dans **30–50 %** des cas, souvent pour prévenir des complications (occlusion, ischémie, hémorragie) [27, 223].

Dans notre cohorte de 84 patients, 38 (45,2 %) ont été opérés du primitif alors que 46 (54,8 %) ne l'ont pas été. Près de la moitié des patients (49 %) présentaient une maladie métastatique au moment de la scintigraphie aux analogues et non au diagnostique, il est important à souligner que 20 % avaient un primitif d'origine inconnue dont la scintigraphie a été faite entre autre à la recherche d'un primitif mais également comme bilan d'extension. Ces données de stadification sont essentielles pour interpréter le faible taux global de chirurgie du primitif observé dans notre série.

En effet, le stade tumoral est un déterminant majeur du recours à la chirurgie. Dans les grandes bases de données et registres nationaux (SEER et autres) [228], la proportion de patients localisés traités par résection du primitif dépasse généralement 70 %, alors que chez les patients métastatiques la résection du primitif est beaucoup moins fréquente (souvent entre 20 et 40 % selon le site et les critères de sélection). Ainsi, « Dans notre série, la proportion de patients opérés de leur primitif (45,2 %) peut s'expliquer en partie par la forte proportion de maladies métastatiques (49 %), bien que

les métastases synchrones ne soient que 36% au moment de l'examen scintigraphique, contexte où la résection est moins fréquemment indiquée, comme le soulignent plusieurs études rétrospectives et analyses de registres» [39].

La présence d'un primitif d'origine inconnue (20 %) complique par ailleurs la prise en charge chirurgicale puisqu'ils sont tous métastatiques, en l'absence d'identification du site primitif, la possibilité technique et l'intérêt oncologique d'une résection curative du primitif sont souvent réduits, et la stratégie thérapeutique se concentre davantage sur le contrôle systémique ou symptomatique. Ce sous-groupe peut donc contribuer à la baisse du taux de chirurgie du primitif dans notre série.

Il convient de rappeler que beaucoup de patients de cette cohorte avaient été orientés pour une scintigraphie aux analogues de la somatostatine dans le cadre de l'évaluation de TNE. Ce point souligne les différentes indications de l'examen de la population incluse, souvent adressée pour bilan d'extension ou stadification avancée, ce qui augmente mécaniquement la proportion de formes précoces mais malheureusement aussi de stades métastatiques et d'origines primitives non identifiées, avec un impact direct sur le taux de chirurgie réalisé.

D'autres facteurs peuvent aussi expliquer la proportion de non-opérés : comorbidités et état général des patients, localisation anatomique défavorable du primitif, sélections référentielles propres à notre centre (biais de centre tertiaire recevant des cas avancés), indications palliatives privilégiées (par exemple pour contrôler des symptômes) et décisions multidisciplinaires orientant vers un traitement non chirurgical. L'hétérogénéité des indications (résection curative vs résection palliative, vs prise en charge systémique seule) impose prudence lors de la comparaison directe avec des séries populationnelles globales .

Limitations : bien que l'étude soit prospective, sa taille est limitée, susceptible de biais de sélection et d'information.

Nous avons reçu des patients pour bilan d'extension avant chirurgie et nous ne disposons pas toujours des détails exhaustifs sur leurs statut métastatique et les indications des décisions thérapeutiques (intention curative vs palliative, critères de non-opérabilité) ni sur le devenir oncologique post-opératoire ou sur la proportion de résections de métastases.

Plusieurs études ont montré que la **résection du primitif** même en contexte métastatique est associée à une **amélioration de la survie globale et à une réduction des complications intestinales** (occlusion, ischémie, hémorragie) [229-231].

Très peu de cas rapporté dans notre étude ont été opérés dans un contexte de métastases à distance.

Le taux relativement faible de chirurgie dans ta cohorte (45 %) suggère que nos patients étaient soit **plus avancés au diagnostic**, soit que la stratégie thérapeutique était plus conservatrice comparée aux recommandations actuelles.

Dans notre étude, les patients présentant une maladie métastatique étaient beaucoup plus fréquemment traités par des analogues froids de la somatostatine que ceux atteints de formes localisées. Cette différence était attendue et reflète une prise en charge thérapeutique globalement conforme aux pratiques actuelles et aux recommandations internationales. Il convient par ailleurs de souligner qu'une **proportion importante des patients était explorée dans le cadre d'un bilan d'extension initial, avant toute mise en route de traitement systémique**, ce qui explique que l'imagerie scintigraphique ait souvent précédé la décision thérapeutique.

### 10.3 Concordance avec les essais cliniques et recommandations

Les essais randomisés PROMID (octréotide LAR) [232] et CLARINET (lanréotide) [233] ont démontré un effet antiprolifératif des analogues de la somatostatine chez des NETs métastatiques (amélioration significative de la survie sans progression), ce qui a consolidé l'indication des SSA comme traitement de première ligne pour les NET gastro-entéro-pancréatiques métastatiques ou inopérables. Ces résultats expliquent pourquoi, dans la pratique, la majorité des patients métastatiques reçoivent des SSA.

### 10.4 Données de pratique réelle

Les études de « real-world » et analyses de registres montrent des patterns de prise en charge où les SSA sont fréquemment utilisés comme traitement initial chez les patients métastatiques (variable selon pays/centres, mais généralement majoritaire), en particulier pour les tumeurs bien différenciées et à faible charge tumorale hépatique.

Nos chiffres (68,3 % des métastatiques sous SSA) sont donc cohérents avec ces observations de terrain [234].

#### **10.4.1 Explication du contraste métastatique vs non-métastatique**

Chez les patients localisés (non-métastatiques), la prise en charge privilégiée est souvent chirurgicale curative — il est donc attendu que la proportion sous SSA soit beaucoup plus faible (parfois utilisé seulement pour le contrôle des symptômes fonctionnels ou en adjuvant/contrôle).

Chez les métastatiques, l'objectif est fréquemment le contrôle tumoral et/ou symptomatique avec un traitement systémique prolongé — d'où l'utilisation plus fréquente des SSA (indication soutenue par PROMID/CLARINET). Nos données traduisent exactement ce schéma [232] [233].

#### **10.4.2 Aspects pratiques et sources de variabilité**

La proportion exacte d'utilisation des SSA varie selon : la sélection des patients (centres tertiaires reçoivent davantage de cas métastatiques), le site primitif (entéro-pancréatique vs broncho-pulmonaire), le grade/Ki-67, la charge hépatique, la présence de syndrome carcinoïde, l'accès aux médicaments et habitudes locales. Nos patients ayant été orientés pour scintigraphie (sélection spécialisée) peuvent expliquer une prévalence d'SSA plus élevée chez les métastatiques.

Taille modeste (n = 84) → IC larges (bien que ici significatifs) donc pas d'ajustement multivarié : l'association SSA ↔ métastatique peut être confondue par le grade, présence de symptômes fonctionnels, charge hépatique, identité du primitif, ou par le fait que ton centre est une structure de référence. Un modèle de régression logistique (SSA oui/non) incluant âge, sexe, grade (Ki-67), primitif connu/inconnu, charge hépatique, et status de résection primaire aiderait à préciser si le statut métastatique est un prédicteur indépendant.

Pas d'information ici sur la durée du traitement SSA, le type d'analogue (octréotide vs lanréotide), dose/escalade, ni sur les réponses radiologiques ou effets sur la survie — ces données enrichiraient la discussion.

Dans notre cohorte, seuls **3 patients sur 41** métastatiques ont bénéficié d'une chirurgie des métastases, soit une proportion très faible par rapport à l'ensemble des patients métastatiques.

Cette observation est cohérente avec la littérature, qui souligne que la chirurgie des métastases dans les tumeurs neuroendocrines reste une option sélective et rarement proposée en première intention, généralement chez moins de **15 %** des patients métastatiques [235].

En effet, la résection complète des métastases, notamment hépatiques, n'est réalisable que chez une minorité de patients et nécessite une sélection rigoureuse basée sur l'indolence tumorale, la possibilité de résection complète et l'absence de maladie extra-hépatique significative [236].

En pratique, la résection métastatique est le plus souvent discutée pour les localisations hépatiques c'est 100% des patients opérés dans notre cohorte, dans des contextes bien différenciés (G1–G2) et lorsque la charge tumorale est résécable de manière complète ou quasi-complète [237]. Plusieurs séries ont montré un bénéfice en termes de survie globale et de contrôle symptomatique après métastectomie hépatique, mais au prix d'une sélection très stricte des patients [238]. Les recommandations internationales (ENETS, ESMO) indiquent que la chirurgie métastatique doit être envisagée dans des cas spécifiques, souvent en association avec d'autres approches comme l'embolisation, l'ablation locale ou la PRRT [38, 223].

La proportion réduite observée dans notre étude reflète probablement ces critères restrictifs de sélection. Elle met en évidence la nécessité d'une évaluation multidisciplinaire pour chaque patient afin d'identifier ceux qui pourraient bénéficier d'une chirurgie métastatique, tout en intégrant les autres options thérapeutiques disponibles.

Dans notre étude, la Corrélation entre le grade tumoral et l'intensité de fixation des analogues de la somatostatine montre une prédominance des **scores de Krenning élevés (3–4)** chez les tumeurs neuroendocrines de bas et intermédiaire grade. En **grade 1**, 14 patients sur 26 ( $\approx 54$  %) présentent un score de Krenning 3 ou 4, dont **12 cas avec un score maximal de 4**, traduisant une forte expression des récepteurs de la somatostatine. De même, en **grade 2**, la majorité des patients (9/16,  $\approx 56$  %) présentent

des scores élevés, avec 8 cas classés Krenning 4, confirmant une expression globalement conservée des SSTR dans ces grades.

En revanche, les tumeurs de **grade 3**, représentées par un effectif limité (n = 4), montrent une distribution plus hétérogène des scores de Krenning, avec une majorité de scores faibles à intermédiaires (Krenning 2–3) et un seul cas présentant un score élevé. Cette répartition suggère une diminution globale de l'intensité de fixation avec l'augmentation du grade, sans toutefois une disparition complète de l'expression des récepteurs.

L'analyse statistique par test du  $\chi^2$  n'a pas mis en évidence d'association significative entre le **grade tumoral** et le **score de Krenning**, indiquant que la distribution des niveaux de fixation ne diffère pas significativement selon le grade histologique. Cette absence de significativité statistique est probablement liée au **faible effectif du sous-groupe G3**, entraînant des effectifs théoriques insuffisants pour détecter une différence robuste. Néanmoins, la tendance observée sur le plan descriptif souligne que l'expression des récepteurs de la somatostatine demeure fréquente dans les TNE de bas et intermédiaire grade et peut persister, de façon variable, dans certaines formes de haut grade, justifiant l'intérêt d'une évaluation fonctionnelle individualisée indépendamment du grade histologique.

Lors de l'examen scintigraphique au  $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$  (Tektrotyd®) , en reprenant nos valeurs, la **moyenne de l'activité injectée est de 645,4 MBq de Tektrotyd**.

L'écart-type de l'activité injectée dans ta cohorte est :

- **≈ 66,2 MBq** (si on considère la cohorte comme **population**)
- **≈ 66,9 MBq** (si on considère la cohorte comme **échantillon**)

Cela veut dire que la plupart des injections se situent dans l'intervalle **645 ± 67 MBq**, soit entre **≈ 578 et 712 MBq**, parfaitement dans la fourchette recommandée (370–740 MBq).

- Dans une application clinique sur des patients atteints de tumeurs neuroendocrines thoraciques, l'activité moyenne administrée a été d'environ **740 MBq**, avec une bonne sensibilité, spécificité et précision diagnostique.

- D'après des données cliniques agrégées (kit de préparation), les doses administrées variaient entre **200 et 925 MBq**, la plage la plus fréquemment utilisée étant autour de **740 MBq**.

La **qualité d'image** en scintigraphie au  $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$  (Tektrotyd®) dépend directement de l'activité injectée, car elle conditionne le **rapport signal/bruit** et donc la capacité de détection des lésions.

### 10.5 Points essentiels de la littérature [239]

- Les recommandations internationales (EANM, SNMMI) [240] situent la **dose optimale** entre **370 et 740 MBq**.
- **En dessous de 370 MBq**, la statistique de comptage devient insuffisante → bruit élevé, images plus granuleuses, risque de **lésions de petite taille non détectées**.
- Autour de **400–450 MBq**, les images restent généralement interprétables chez des patients de gabarit moyen, mais la marge de sécurité est réduite.
- **Facteurs aggravants** :
  - patient corpulent (↑ atténuation, ↓ rapport signal/bruit),
  - acquisition trop courte,
  - appareils plus anciens (caméras gamma moins sensibles).
- À l'inverse, dépasser 740 MBq n'apporte **pas de gain significatif** en qualité d'image mais augmente l'exposition radiologique.

La dose minimale injectée (~578 MBq, soit **>370 MBq**) se situe largement au-dessus du seuil critique → toutes les acquisitions étaient donc a priori **dans des conditions optimales de qualité diagnostique**.

On peut conclure que notre protocole respecte les recommandations, garantissant un **compromis optimal entre qualité d'image et radioprotection**.

- La moyenne du poids est **77,1 kg**
- La médiane du poids est **76,0 kg** écart type : **14,2 Kg**.

Cela confirme que même les patients les plus lourds (>90 kg) ont reçu une activité suffisante pour rester dans la norme diagnostique. [240]

Dans notre cohorte, l'analyse statistique ne retrouve pas de corrélation significative entre le poids des patients et l'activité de  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC injectée ( $r = -0,055$  ;  $p = 0,62$ ). L'activité administrée a donc été délivrée de façon homogène, indépendamment du gabarit, avec une valeur moyenne de 645 MBq (8,4 MBq/kg). Ces données sont en accord avec les recommandations de l'EANM, qui préconisent une activité comprise entre 370 et 740 MBq, soit environ 5 à 10 MBq/kg, permettant d'obtenir une qualité d'image satisfaisante sans augmentation notable de la dose d'irradiation [240].

Dans notre cohorte, la majorité des TNE bien différenciées explorées par scintigraphie aux analogues de la somatostatine étaient de **grade 1 (G1)**, représentant **54,8 %** des cas, suivies par les **G2 (35,7 %)** et enfin les **G3 (9,5 %)**. Cette prédominance des TNE de bas/intermédiaire grade est cohérente avec les séries épidémiologiques et revues récentes montrant que les G1–G2 constituent la majorité des cas de TNE diagnostiqués et que la distribution des grades varie selon la localisation et la population étudiée.

La proportion notable de G2 dans notre série ( $\approx 36\%$ ) peut refléter plusieurs facteurs : meilleures pratiques diagnostiques (Ki-67 mieux appréciés), sélection des patients adressés pour bilan d'extension fonctionnel, et la plus grande utilisation actuelle des techniques de PET SSTR qui permettent une stadification plus précise des lésions de grade intermédiaire. Les guidelines et revues techniques confirment l'importance du SSTR-PET pour la stadification et la sélection thérapeutique, particulièrement en G1–G2. [7, 224].

La présence de **G3 bien différenciés (9,5 %)** dans la cohorte est cliniquement pertinente. Les séries et analyses récentes reconnaissent une entité « well-differentiated G3 » distincte des carcinomes neuroendocrines peu différenciés (NEC) : ces G3 bien différenciés peuvent exprimer des récepteurs de la somatostatine et être visualisés par scintigraphie au  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC mais surtout par les SSTR-PET, et leur pronostic et prise en charge diffèrent des NEC. Ainsi, l'évaluation scintigraphique au  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC (ou par SSTR-PET) reste utile chez certains G3 bien différenciés voire peu différenciés pour guider les options thérapeutiques (analogues, PRRT, ou chimiothérapie selon l'expression SSTR et l'avidité FDG) [7, 224, 241].

Dans notre cohorte, la distribution des grades (G1 : 54,8 % ; G2 : 35,7 % ; G3 : 9,5 %) met en évidence une prédominance des TNE bien différenciés de bas et d'intermédiaire grade. Cette répartition est cohérente avec les données épidémiologiques et les recommandations internationales qui décrivent les G1–G2 comme majoritaires dans les séries de TNE gastro-entéro-pancréatiques ou est indiqué la scintigraphie aux analogues de la somatostatine.

L'imagerie ciblant les récepteurs de la somatostatine (Octérosca<sup>®</sup> puis Tektrotyd<sup>®</sup> SSTR-PET, notamment avec les <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptides) est aujourd'hui considérée comme le standard pour l'évaluation fonctionnelle et la stadification des TNE bien différenciés. Les SSRT PET ont démontré une sensibilité supérieure à la scintigraphie conventionnelle à l'<sup>111</sup>In-octréotide et donc au Tektroscan<sup>®</sup> et permet de modifier significativement la prise en charge, en particulier pour la sélection des patients éligibles à la radiothérapie interne vectorisée (PRRT), hélas très peu de centres [242].

Toutefois dans notre, où le PET SSTR reste peu accessible, le Tektroscan<sup>®</sup> fournit une évaluation fiable des TNE G1–G2 et identifie certains G3 bien différenciés SSTR-positifs, guidant efficacement la stratification thérapeutique et la sélection des candidats à la PRRT ou aux analogues somatostatiniques

La proportion notable de G2 observée dans notre série (~36 %) souligne l'importance d'un bilan fonctionnel complet. En effet, les TNE de grade intermédiaire présentent une hétérogénéité biologique : ceux exprimant fortement les SSTR peuvent bénéficier d'un traitement par analogues de la somatostatine ou PRRT, tandis que les tumeurs avec une faible avidité SSTR et une forte captation au <sup>18</sup>F-FDG relèvent plus volontiers de chimiothérapies systémiques

La présence de TNE G3 bien différenciés (9,5 %) est également un point important. Ces tumeurs sont désormais reconnues comme une entité distincte des carcinomes neuro-endocrines peu différenciés (NEC) et se caractérisent par un pronostic intermédiaire [243]. Elles peuvent exprimer des récepteurs de la somatostatine et ainsi être détectées en scintigraphie, ouvrant la voie à des approches thérapeutiques ciblées. Les recommandations actuelles soulignent l'intérêt d'une approche combinée par scintigraphie aux analogues de la somatostatine et <sup>18</sup>F-FDG PET pour caractériser ces formes et adapter la stratégie thérapeutique [242].

Si nous avons une critique à apporter ça sera, notre **les biais de sélection et la représentativité des TNE de façon générale.**

Les patients pour lesquels une scintigraphie aux analogues de la somatostatine est préconisée constituent souvent une population **sélectionnée** : suspicion de maladie disséminée ou d'origine inconnue mais aussi le monitoring des TNE difficile à évaluer morphologiquement afin d'étudier leur éligibilité à de nouvelles lignes thérapeutiques.

Par conséquent, la distribution des grades observée dans notre cohorte (G1 54,8 % ; G2 35,7 % ; G3 9,5 %) peut refléter à la fois l'épidémiologie réelle des TNE bien différenciés mais également y intégrer ce **biais de référence** inhérent aux patients adressés pour imagerie fonctionnelle .

## **10.6 Pour la Pertinence de la SSTR-imagerie selon le grade [55, 241]**

Chez les **G1**, la probabilité d'avidité SSTR est élevée ; la SSTR-imagerie apporte une excellente sensibilité pour la détection des lésions et sert de pierre angulaire pour la stadification et la décision chirurgicale ou de surveillance Dans notre série, la forte proportion de G1 confirme l'intérêt habituel de la SSTR-imagerie dans ce groupe.

Pour les **G2**, groupe hétérogène, la SSTR-imagerie est particulièrement utile pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'analogues de la somatostatine ou du PRRT ; l'existence d'une part importante de G2 dans notre cohorte justifie le recours systématique à l'imagerie fonctionnelle pour adapter la thérapeutique. L'hétérogénéité biologique des G2 exige parfois l'ajout d'un FDG-PET pour compléter l'évaluation.

Pour les **G3 bien différenciés**, bien que moins fréquents, la SSTR-imagerie conserve une valeur diagnostique et thérapeutique : certains TNE G3 conservent une expression SSTR suffisante pour être candidats au PRRT, tandis que d'autres montrent une avidité FDG prédominante et nécessitent des traitements systémiques plus agressifs. La stratégie recommandée est donc une imagerie combinée (SSTR-PET ± <sup>18</sup>F-FDG PET) pour caractériser l'hétérogénéité tumorale

Dans notre cohorte, la fixation du Tektrotyd est observée de façon prédominante dans les tumeurs bien différenciées à des proportions décroissantes : 77,3 % des G1 (17/22), 71,4 % des G2 (10/14) et 66,7 % des G3 (2/3).

Ce gradient décroissant selon le grade tumoral reflète l'expression différentielle des récepteurs de la somatostatine (SSTR), connus pour être fortement exprimés dans les TNE bien différenciées et moins présents dans les formes de haut grade [244, 245].

Il est notable que parmi les cinq patients G1 sans fixation, trois présentaient un primitif d'origine inconnue. Cette situation peut s'expliquer par l'hétérogénéité de l'expression des SSTR lorsque le site tumoral initial n'est pas identifié, ou par une distribution atypique des récepteurs. Dès lors, l'absence de captation chez certains G1 ne doit pas être interprétée comme un reflet d'agressivité tumorale, mais replacée dans le contexte clinique et histologique global.

Ces résultats concordent avec les données rapportées dans la littérature : les TNE G1–G2 présentent généralement des taux de positivité élevés à l'imagerie fonctionnelle utilisant des analogues marqués ( $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC,  $^{111}\text{In}$ -pentetate ou  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptides), avec une sensibilité rapportée entre 80 et 95 % [206].

En revanche, les TNE G3 sont plus souvent associés à une faible densité réceptrice et nécessitent le recours complémentaire au  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, qui reflète mieux leur agressivité biologique .

Sur le plan thérapeutique, la fixation du Tektrotyd a une valeur prédictive majeure puisqu'elle conditionne l'éligibilité à la radiothérapie interne vectorisée (PRRT,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE), dont l'efficacité est bien démontrée chez les patients présentant une forte expression réceptrice. À l'inverse, en l'absence de fixation, des alternatives telles que la chimiothérapie ou les thérapies ciblées (everolimus, sunitinib) doivent être privilégiées [246].

Dans ces cas, l'imagerie par analogues de la somatostatine reste utile non seulement pour le diagnostic et le bilan d'extension, mais aussi pour la sélection des candidats à la radiothérapie interne vectorisée (PRRT) [46].

Dans notre série de 84 patients, la concordance entre images précoces et tardives était élevée Test de Mac Nemar est égale à 4 soit un  $p=0,04$  . Quatre patients (4,8 %) ont présenté une fixation tumorale uniquement visible sur l'acquisition tardive, ce qui illustre un bénéfice d'appoint des images tardives pour la détection de foyers discrets ou pour la distinction avec une activité intestinale physiologique faible. Ces résultats

sont en accord avec les recommandations et les séries publiées qui soulignent un gain limité des acquisitions précoces mais cliniquement pertinent des acquisitions tardives en SRS [208, 210, 247].

Bien que les recommandations internationales continuent à indiquer ces images précoces, les inconvénients qu'elles génèrent par rapport aux temps d'occupation des gammacaméras et le l'inconfort des patients tendent à limiter les acquisitions précoces, le tableau 42 détaille les avantages et les inconvénients de chaque examen.

Tableau 43: Avantage et inconvénients du Corps entier précoce et tardif

Aspect	Avantages du CE précoce	Inconvénients du CE précoce	Références
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détection immédiate de la majorité des lésions (<math>\approx 95</math> % concordance avec le tardif).</li> <li>- Bonne valeur prédictive négative (<math>\approx 89</math> % dans ta série).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Activité physiologique digestive abondante <math>\rightarrow</math> risque de faux négatifs (<math>\approx 5</math> %).</li> <li>- Contraste lésion/tissu plus faible au temps précoce.</li> </ul>	Balon HR et al., Procedure Guideline for Somatostatin Receptor Scintigraphy (SNMMI/EANM). Ruf J et al., Significance of a single-time-point SRS (2016).
Extension tumorale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Donne une première estimation rapide de la charge tumorale.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque de sous-estimation de l'extension (nombre et localisation des lésions).</li> </ul>	Inaba Y et al., Clinical usefulness of SRS (2022).
Planification thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peut orienter rapidement une décision préliminaire (ex : RCP).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moins fiable pour planifier la PRRT (Lutétiem-177)</li> </ul>	Gabriel M et al., Comparison of $^{99m}\text{Tc}$ -TOC vs $^{111}\text{In}$ -octreotide (2001).
Organisation / Service	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Permet une première lecture rapide, parfois utile en urgence.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mobilise la gammacamera deux fois (précoce + tardif) <math>\rightarrow</math> allonge le temps machine.</li> <li>- Réduit le flux de patients par jour.</li> </ul>	Balon HR et al., SNMMI/EANM Guidelines.
Patient	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Information diagnostique plus rapide (premier compte rendu possible dès le précoce).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inconfort lié à deux acquisitions espacées de plusieurs heures. - Fatigue accrue, surtout chez les patients âgés ou fragiles.</li> </ul>	Ruf J et al., 2016.

Quant à la Comparaison du TEKTRSCAN corps entier tardif et le SPECT/CT et Après calcul de nos valeurs, nous retrouvons :

### 1. Concordance majeure

$\Rightarrow$  51 patients positifs sur les deux modalités.

⇒ 27 patients négatifs sur les deux modalités.

⇒ Concordance =  $(51+27)/84 = 92,9 \%$ .

## 2. Discordances

- **5 cas SPECT/CT + mais CE tardif –** → ce sont des **faux négatifs du CE tardif**.

Cela montre la **valeur ajoutée du SPECT/CT** (capacité à détecter des foyers non visibles en planaires).

- **1 cas CE tardif + mais SPECT/CT –** → probablement un **faux positif planaire** (artefact ou fixation physiologique mal interprétée).

## 3. Sensibilité relative

- SPECT/CT détecte **56 cas positifs** contre **52 en CE tardif**.
- Gain = 4 patients supplémentaires ( $\approx 7,1 \%$ ).

Dans notre série, le taux de concordance entre CE tardif et SPECT/CT était de 92,9 %, mais le test de mac nemar est de 2.66 ( non significatif ) et un  $p \approx 0.1$  , indiquant l'absence de relation statistiquement significative entre les deux modalités CE tardif et le SPECT/CT donnant des informations différentes dans 7.4 % des cas. Ce qui conforte l'intérêt de garder ces deux examens dans l'exploration scintigraphique des TNE .

En effet , Le SPECT/CT a permis de détecter 4 cas supplémentaires( gastrique et pancréatiques notamment ) non visualisés en CE tardif et de corriger 1 faux positif, confirmant son rôle complémentaire indispensable au planaire. Le **CE tardif** reste très utile pour un **screening global** rapide et fiable [210].

En résumé, Le **SPECT/CT améliore la précision diagnostique** : il réduit les faux positifs et augmente la détection de  $\approx 7 \%$  des cas dans notre série.

L'association des deux est complémentaire : **CE tardif pour le balayage complet**, puis **SPECT/CT ciblé pour la caractérisation et la localisation fine**. C'est exactement ce que rapportent les guidelines EANM/SNMMI : **toujours coupler le planaire corps entier avec du SPECT/CT ciblé** sur les zones suspectes [210]. Comme l'illustre bien ce tableau:

Tableau 44: Avantage et inconvénients du Corps entier tardif et du SPECT CT

Modalité	Avantages	Inconvénients	Références
----------	-----------	---------------	------------

<i>CE Tardif</i>	- <i>Vision globale du corps entier. - Simple, rapide (quelques minutes). - Bonne sensibilité (52/84 positifs).</i>	- <i>Résolution limitée. - Superpositions anatomiques. - Risque de faux positifs (1 cas dans ta série). - Manque 5 cas positifs vus uniquement en SPECT/CT.</i>	<i>Krenning et al., J Nucl Med 1992 [200]</i> <i>Bombardieri et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010 [248, 249]</i>
<i>SPECT/CT</i>	- <i>Meilleure localisation anatomique et différenciation physiologique vs pathologique. - Détecte des lésions occultes en planaire (gain ~7 % dans notre série). - Réduit les faux positifs.</i>	- <i>Plus long et irradiant (CT associé). - Champ limité (zones d'intérêt, pas toujours corps entier). - Temps caméra plus important.</i>	<i>Gabriel et al., J Nucl Med 2007 [250]</i> <i>ENETS Guideline 2023 [251]</i>

Implications cliniques du SPECT/CT [206]

- **SPECT/CT** augmente l'exposition aux **rayonnements ionisants** mais **améliore la performance diagnostique** (localisation anatomique, diminution des faux positifs, gain  $\approx$  5–10 % de détection dans certaines séries tunisienne notamment [252] mais également européennes [253]). La balance bénéfique/risque est en faveur du SPECT/CT lorsque l'information anatomique modifie la prise en charge.
- Si **SPECT/CT** est réalisé, privilégier un **CT à faible dose** quand l'objectif est l'atténuation et la localisation; réserver un CT diagnostique complet si l'information anatomique nécessite un examen TDM complet.
- **Populations vulnérables** : femmes en âge de procréer (à informer, tester si nécessaire), enfants (forte attention, optimisation des activités injectées et protocole CT pédiatrique).

## 10.7 Mesures d'optimisation (ALARA) et de justification

- **Adapter l'activité injectée** au patient (poids/activité) et au radiotracer recommandé.
- Privilégier SPECT/CT ciblé (zones suspectes) plutôt que CT corps entier systématique.
- Utiliser des protocoles **CT low-dose** lorsque le CT sert principalement à l'atténuation/localisation.

- Réduire les reprises d'acquisitions inutiles par une planification et une technique d'acquisition rigoureuses.
- Reconstruction itérative et optimisation algorithmique pour réduire le bruit et permettre des doses CT plus faibles.

Dans notre série, la concordance globale entre scintigraphie au <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd et imagerie morphologique (TDM/IRM) atteint **77,4 %**, avec une **sensibilité de 76,5 %** et une **spécificité de 78,8 %**. L'analyse statistique confirme une association hautement significative entre les deux modalités ( $\chi^2 = 21,6$  ;  $p < 0,0001$ ).

Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par Sundin et al. [123] et Ambrosini et al. [254] qui mettent en évidence la **complémentarité de l'imagerie fonctionnelle et morphologique** dans l'évaluation des tumeurs neuroendocrines (TNE).

Les discordances observées dans notre cohorte (12 cas **TDM/IRM + / Tektrotyd -** et 7 cas **TDM/IRM - / Tektrotyd +**) soulignent les limites intrinsèques de chaque technique. La TDM/IRM offre une meilleure performance pour l'identification des lésions morphologiquement visibles, en particulier celles de petite taille ou localisées dans des régions anatomiques complexes.

À l'inverse, le Tektrotyd met en évidence des foyers exprimant les récepteurs à la somatostatine (SSTR2), même en l'absence de masse détectable, ce qui en fait un outil essentiel dans l'exploration fonctionnelle des TNE [255].

Ces données renforcent l'importance d'une approche multimodale, combinant imagerie morphologique et fonctionnelle, afin d'optimiser la détection des foyers tumoraux et d'orienter les décisions thérapeutiques.

Dans notre série, l'analyse de la précision diagnostique absolue du Tektroscan, confrontée aux données histologiques issues de différents sites de biopsie, met en évidence une excellente performance globale de la scintigraphie aux analogues de la somatostatine.

Sur 50 patients ayant bénéficié d'une confirmation histologique, le Tektroscan a été positif dans 47 cas, soit une précision absolue de **94 %**. Nous avons ici comparés les lésions non opérées souvent métastatique hépatique. Les faux négatifs étaient rares (n=3), retrouvés dans deux métastases hépatiques et dans un cas de tumeur

pancréatique primitive. La spécificité du **tektrotyd** est estimée entre **92 et 100 %** [[123](#), [256](#)]; toutefois, son évaluation reste difficile, car l'estimation précise de la spécificité nécessite l'application de **critères stricts**, et chez une population saine de TNE ainsi qu'un **suivi à long terme** [[123](#), [256](#)].

L'examen détaillé par site de prélèvement montre que la corrélation la plus forte est observée pour les biopsies ganglionnaires et osseuses (100 % de positivité) qui sont toute fois des sites de biopsie exceptionnels, suivies des biopsies sur site primitif non opéré (95,2 %) et des biopsies hépatiques (92,6 %).

Ces résultats confirment la grande fiabilité du Tektroscan dans la détection des tumeurs neuroendocrines (TNE) exprimant les récepteurs de la somatostatine par rapport au Gold Standard qui est l'étude anatopathologique et IHC, en particulier dans le foie, qui reste le site métastatique le plus fréquemment exploré. Toutefois, les quelques cas négatifs suggèrent que certaines localisations, notamment pancréatiques, peuvent présenter une expression faible ou hétérogène des récepteurs, mais aussi une superposition de tas de structures adjacentes au pancréas limitant ainsi la sensibilité de la scintigraphie aux analogues.

Ces données sont cohérentes avec la littérature. Krenning et al. ont montré dès 1993, dans une série emblématique de plus de 1 000 patients, que la scintigraphie à l'<sup>111</sup>In-pentetreotide permettait de détecter plus de 80 % des TNE, avec une meilleure sensibilité pour les localisations gastro-intestinales et hépatiques, mais une performance plus variable pour les lésions pancréatiques et pulmonaires. De même, Gabriel et al. Affirment en 2007 que l'apport du SPECT/CT aux analogues de la somatostatine permettait d'améliorer la sensibilité, notamment pour les lésions hépatiques et osseuses de petite taille, réduisant les cas de faux négatifs observés en scintigraphie planaire seule [[123](#), [200](#)].

Dans les recommandations ENETS, la scintigraphie aux analogues de la somatostatine reste une modalité validée et largement utilisée, en particulier dans les pays où le PET/CT au <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptides n'est pas disponible. Néanmoins, les auteurs soulignent que certaines formes histologiques, en particulier les tumeurs de haut grade (G3) ou peu différenciées, peuvent présenter une fixation faible ou absente en raison d'une densité réduite en récepteurs SSTR2, justifiant dans ces cas le recours au FDG-PET/CT [[255](#)].

La forte précision diagnostique observée dans notre étude (94 %) est donc en adéquation avec les standards publiés, qui situent la sensibilité globale du Tektroscan entre **80 et 90 %** et sa spécificité entre **85 et 95 %** [257]. Le fait que seules trois discordances aient été notées, toutes sur des sites connus pour présenter une expression plus variable des récepteurs, conforte la robustesse de nos résultats. Ces données renforcent la place du Tektroscan comme examen de référence pour la sélection des patients candidats à une prise en charge ciblée par analogues de la somatostatine ou à une radiothérapie interne vectorisée (PRRT au <sup>177</sup>Lu-DOTATATE) [258].

En pratique, l'intégration systématique de la scintigraphie dans le bilan morpho-fonctionnel des TNE doit tenir compte de ses performances très satisfaisantes, mais également de ses limites bien établies. Les faux négatifs, bien que rares, rappellent l'importance de la confrontation multidisciplinaire entre imagerie fonctionnelle, imagerie morphologique et histologie. Dans cette perspective, le Tektroscan conserve un rôle essentiel, tant pour le diagnostic initial que pour la caractérisation de l'expression des récepteurs et la sélection thérapeutique, en particulier dans les contextes où le PET/CT au <sup>68</sup>Ga n'est pas accessible.

Dans notre sous-série de 16 patients atteints de NET-CUP, la comparaison entre la scintigraphie au Tektrotyd et l'imagerie morphologique (TDM/IRM) pour la localisation du primitif montrait 2 cas concordants positifs (Tektrotyd+/TDM+), 6 cas concordants négatifs (Tektrotyd-/TDM-), 7 cas discordants en faveur du Tektrotyd (Tektrotyd+/TDM-) et 1 cas discordant en faveur de la TDM (Tektrotyd-/TDM+). Les performances diagnostiques calculées sur cet échantillon étaient : sensibilité du Tektrotyd 66,7 %, spécificité 46,2 %, valeur prédictive positive 22,2 %, valeur prédictive négative 85,7 %, exactitude globale 50 % et coefficient de concordance kappa = 0,07.

Sur le plan statistique, le test du  $\chi^2$  d'indépendance appliqué au tableau de contingence à deux variables (Tektrotyd vs TDM) donne une valeur de  $\chi^2 = 0,163$  avec  $p = 0,69$ , indiquant l'absence d'association globale significative entre les deux méthodes lorsqu'on considère la table brute. Toutefois, comme les données sont appariées (même patient évalué par les deux modalités), le test le plus approprié pour comparer les proportions discordantes est le **test de McNemar**.

Avec les discordances  $b = 7$  (Tektrotyd+/TDM-) et  $c = 1$  (Tektrotyd-/TDM+), le test de McNemar **sans correction** fournit une statistique  $\chi^2 = 4,50$  (1 ddl) et  $p = 0,034$ , suggérant une différence statistiquement significative en faveur du Tektrotyd. En revanche, l'application de la correction de continuité de McNemar réduit la statistique à  $\chi^2 = 3,125$  et donne  $p = 0,077$ . Enfin, le test exact (binomial) de McNemar, recommandé quand le total des discordants ( $b+c = 8$ ) est faible, donne une p-value bilatérale de **0,0703**.

Ainsi, l'interprétation dépend de la méthode choisie : le McNemar non corrigé suggère que le Tektrotyd détecte significativement plus de primitif que la TDM/IRM ( $p = 0,034$ ), tandis que les approches plus conservatrices (McNemar avec correction de continuité ou test exact/binomial) n'atteignent pas le seuil de significativité ( $p \approx 0,077$  et  $p = 0,070$ ) du Tektrotyd.

En pratique, ces résultats doivent être interprétés avec prudence : la taille limitée de la cohorte ( $n = 16$ ) réduit la puissance statistique et le risque d'erreur est élevé. Les données suggèrent néanmoins que la scintigraphie au Tektrotyd pourrait détecter d'avantage de primitif que la TDM/IRM dans les NET-CUP, ce qui concorde avec la proportion élevée de cas Tektrotyd+/TDM- dans notre série, mais une confirmation sur un effectif plus large est nécessaire [245].

Ces résultats indiquent que, dans cette cohorte, le Tektrotyd présente une bonne capacité à exclure la présence d'un primitif lorsqu'il est négatif (VPN élevée), mais sa spécificité apparaît réduite si l'on prend la TDM/IRM comme référence. Cependant, cette interprétation doit être nuancée : en considérant la TDM/IRM comme "gold standard", on classe systématiquement les Tektrotyd+/TDM- comme des faux positifs. Or, il est bien établi que l'imagerie morphologique a une sensibilité limitée pour les NET de petite taille ou localisés dans des régions difficiles (intestin grêle, mésentère) ceci dit il reste le moyen le plus commun pour le bilan d'extension demandé par les oncologues, l'IRM n'est demandé dans notre cas que lorsqu'il ya des métastases hépatiques d'une TNE d'origine inconnue. Ainsi, nombre de ces cas "discordants" pourraient correspondre en réalité à de vrais positifs infra-morphologiques. La spécificité réelle de la scintigraphie SSTR est probablement sous-estimée dans notre calcul, la littérature rapportant des valeurs comprises entre 80 et 90 % lorsqu'une confirmation histologique ou chirurgicale est disponible. Nous n'avons pu confirmer nos trouvailles du primitif de manière

formelle que dans deux cas uniquement pour le reste l'évolution des lésions retrouvés ou l'orientation vers d'autres examens radiologiques ont pu nous confirmer leur origine primitive [259].

Le faible coefficient kappa (0,07) traduit une concordance quasi nulle entre Tektrotyd et TDM/IRM, mais il ne doit pas être interprété comme une absence de valeur diagnostique. Il reflète surtout le fait que ces deux modalités explorent des dimensions différentes : la TDM/IRM fournit une information morphologique (taille, topographie, extension loco-régionale), alors que la scintigraphie SSTR évalue la fonction et l'expression des récepteurs de la somatostatine. Elles sont donc d'avantage complémentaires que redondantes.

Nos résultats rejoignent ceux publiés dans plusieurs séries et revues : la scintigraphie SSTR (<sup>111</sup>In-octréotide ou analogues marqués au 99mTc, tel le Tektrotyd) permet de localiser un primitif dans 40 à 70 % des cas de NET-CUP, surtout lorsqu'il est de petite taille ou situé dans une localisation difficilement accessible à l'imagerie morphologique. En parallèle, la TDM/IRM reste indispensable pour préciser l'anatomie tumorale et guider les gestes diagnostiques, mais sa sensibilité pour retrouver un primitif occulté reste limitée [257, 260].

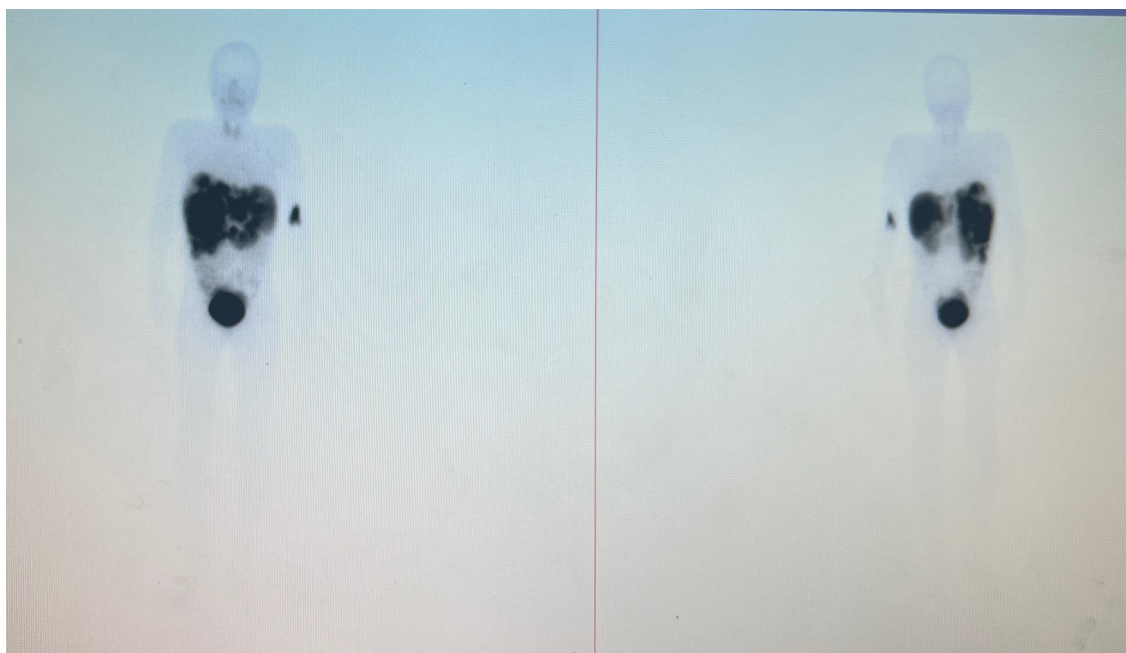


Figure 73: Patient âgé de 58 ans présente des métastases hépatiques d'une TNE bien différenciées d'origine inconnue

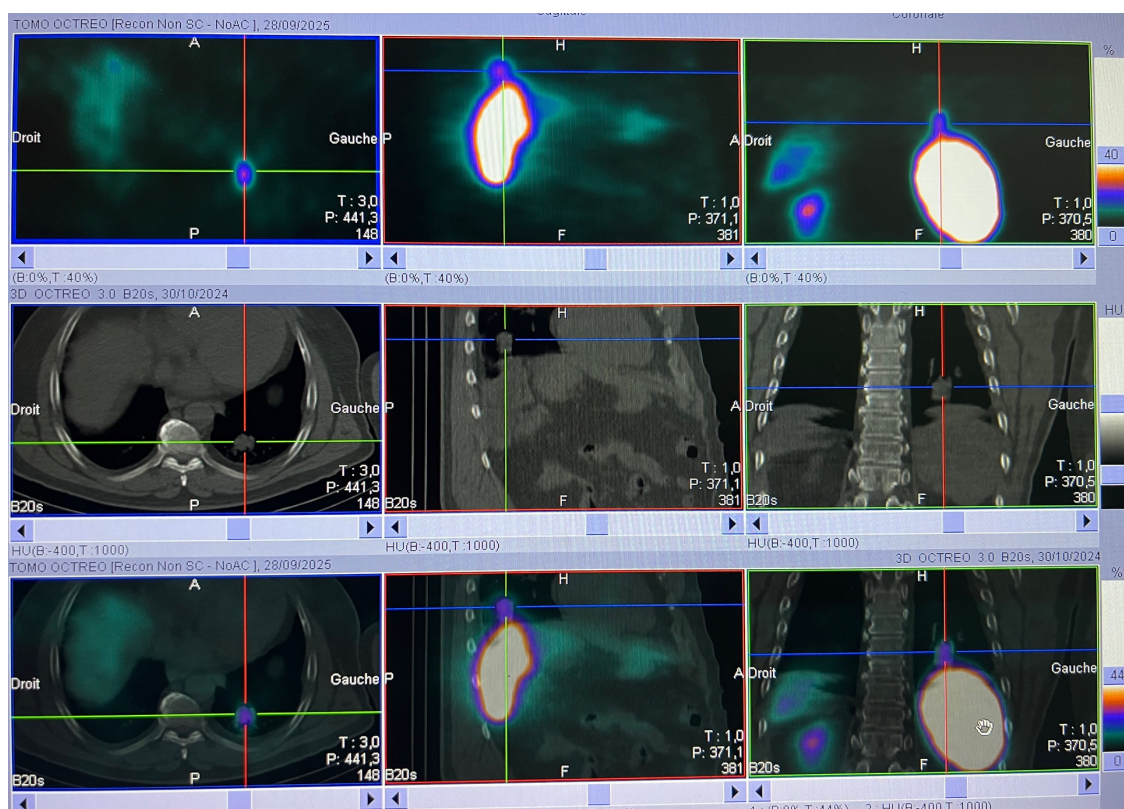


Figure 74: Tumeur neuroendocrine pulmonaire basilaire gauche suspectée à la TDM thoracique confirmée par le Tektroskan ; lors d'un bilan scintigraphique à la recherche de la tumeur primitive.

Dans cette analyse portant sur la recherche de tumeurs neuroendocrines (TNE) pancréatiques, nous observons que la TDM/IRM détecte un nombre plus élevé de lésions (13/16) que la scintigraphie au Tektrotyd (9/16).

Toutefois, l'association des deux modalités permet de réduire les faux négatifs : un cas a été détecté uniquement par Tektrotyd, tandis que cinq cas étaient visibles uniquement en TDM/IRM. Ces résultats confirment la **complémentarité** entre l'imagerie morphologique et l'imagerie fonctionnelle [261, 262].

La littérature rapporte que les TNE pancréatiques, en particulier de petite taille, peuvent être difficiles à localiser. La TDM/IRM multiphasique reste l'examen morphologique de référence, avec une sensibilité rapportée de 80 à 90 % pour les tumeurs  $\geq 2$  cm, mais nettement plus faible pour les lésions infra-centimétriques [263].

De son côté, la scintigraphie aux analogues de la somatostatine (dont le  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC, ou Tektrotyd) a une performance variable, dépendant du degré de différenciation tumorale et de l'expression des récepteurs SSTR2, avec une sensibilité rapportée entre 60 et 80 % dans les TNE pancréatiques bien différenciées .

Dans notre série, les faux négatifs du Tektrotyd (5 cas) peuvent s'expliquer par une faible densité de récepteurs SSTR ou un caractère peu différencié des tumeurs, ce qui est cohérent avec les données de la littérature [261].

À l'inverse, la détection exclusive par Tektrotyd dans un cas souligne son intérêt dans l'identification de lésions occultes, non visibles morphologiquement, comme déjà démontré dans plusieurs études comparatives [264].

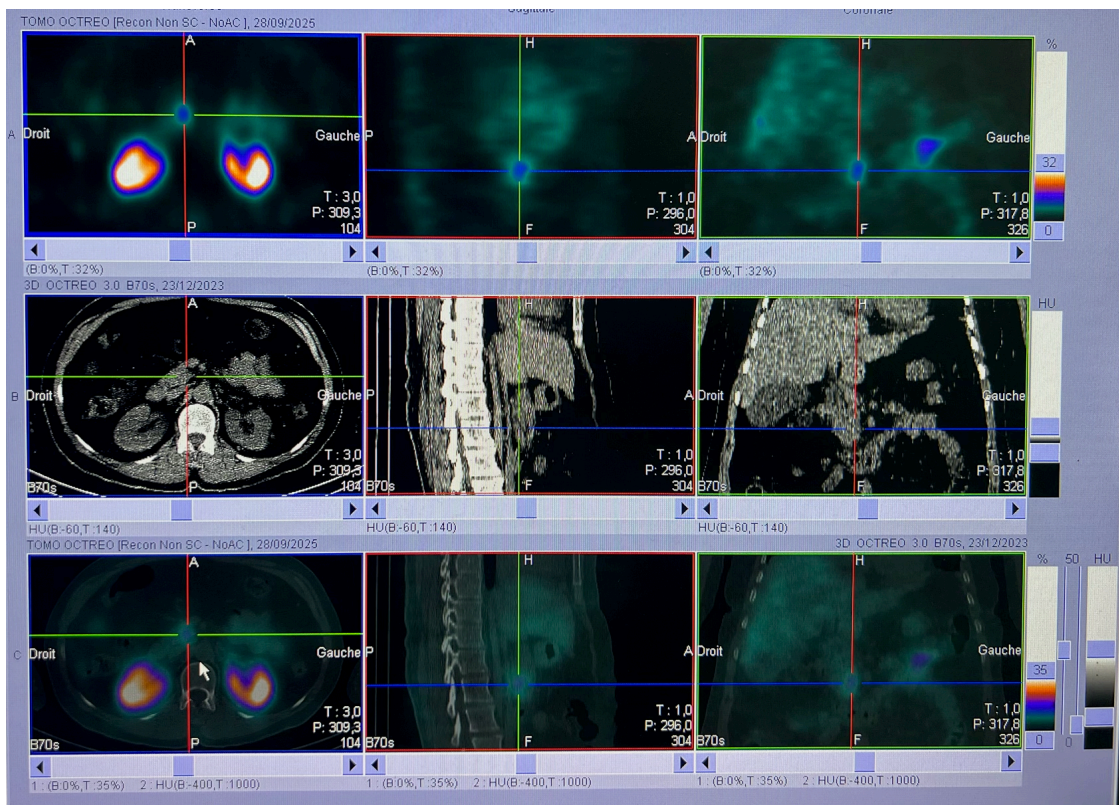
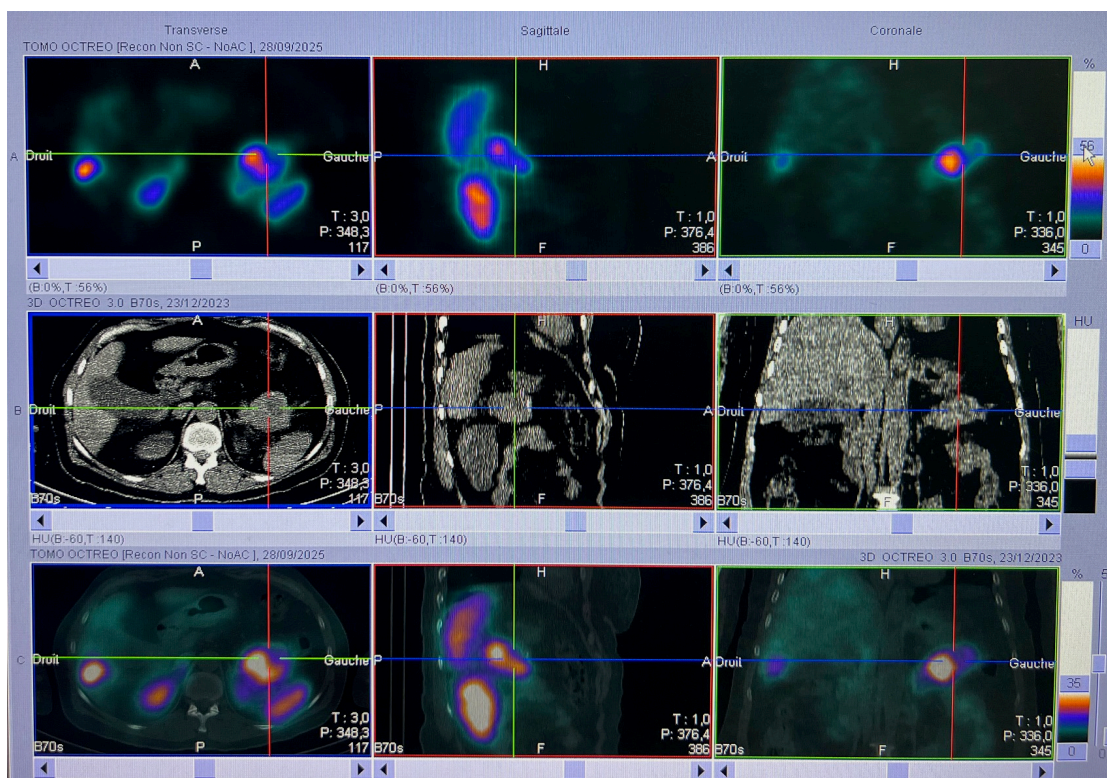


Figure 75: Patiente orientée pour un bilan d'extension d'une TNE pancréatique de grade 2 avec nodule pancréatique céphalique confirmée par le Tektroskan



*Figure 76: Volumineux nodules de la queue du pancréas qui fixent le Tektrotyd (également TNE bien différenciée mis en évidence par l'IRM pancréatique)*

Dans notre cohorte de TNE gastriques n'ont pas été opérés, la concordance entre l'endoscopie pour la détection du site primitif ainsi que la TDM/IRM pour le bilan d'extension et la scintigraphie au Tektrotyd était excellente : aucun cas de discordance n'a été observé, avec 8 patients positifs concordants et 1 patient négatif concordant. Cette performance contraste avec les résultats obtenus pour les TNE pancréatiques, où des discordances sont fréquentes.

Une explication plausible réside dans le fait que les TNE gastriques se présentent souvent sous une forme plus volumineuse ou localement avancée, ce qui facilite leur détection tant par l'imagerie morphologique que par l'imagerie fonctionnelle.

Les TNE gastriques expriment généralement de manière importante les récepteurs de la somatostatine, en particulier les tumeurs bien différenciées, ce qui explique la forte corrélation observée avec le Tektrotyd.

La TDM/IRM reste incontournable pour évaluer l'extension loco-régionale et les adénopathies, mais l'apport de l'imagerie fonctionnelle est double : d'une part, elle confirme la nature neuroendocrine des lésions suspectes, et d'autre part, elle permet de sélectionner les patients candidats à traiter.

Toutefois, il convient de souligner que notre série est limitée (n=9), et que de plus grandes cohortes rapportent la possibilité de faux négatifs en scintigraphie, notamment dans les tumeurs différenciées mais de haut grade ou de petite taille

Dans notre cohorte, la prédominance de lésions antrales faiblement fixantes correspond bien aux données de la littérature. Cette limite de la scintigraphie conventionnelle explique pourquoi certains cas peuvent être faussement négatifs ou faiblement visibles, alors que le TDM/IRM détecte correctement la masse tumorale [20, 265].

Les TNE de type I et II, souvent situés dans l'antra gastrique et associés à une hypergastrinémie (gastrite atrophique, syndrome de Zollinger-Ellison, NEM1), expriment généralement une densité modérée de récepteurs à la somatostatine (SSTR2), ce qui explique une fixation souvent faible à modérée en scintigraphie

À l'inverse, les TNE gastriques de type III (sporadiques, plus agressifs, souvent fundiques ou corporels) présentent en général une expression plus marquée des SSTR2, donc une fixation plus franche au Tektrotyd et surtout au <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT [4, 194, 246].

Ces résultats, bien que remarquables, doivent être interprétés avec prudence en raison du faible effectif de la cohorte. En pratique, les études portant sur des populations plus larges montrent généralement une concordance bonne à très bonne entre l'imagerie morphologique et fonctionnelle, mais rarement parfaite. Par exemple, dans l'étude de Gabriel et al., la scintigraphie à l'octréotide présentait une sensibilité globale de 80 % et une spécificité de 90 % pour la détection des tumeurs neuroendocrines, avec des discordances liées surtout aux lésions de petite taille et aux formes peu différenciées. De même, la méta-analyse de Treglia et al. rapportait une sensibilité moyenne de 78 % et une spécificité de 93 % pour la scintigraphie conventionnelle, tandis que le TEP au <sup>68</sup>Ga-DOTA-SSA montrait des performances supérieures (sensibilité 93 %, spécificité 91 %) [4, 138].

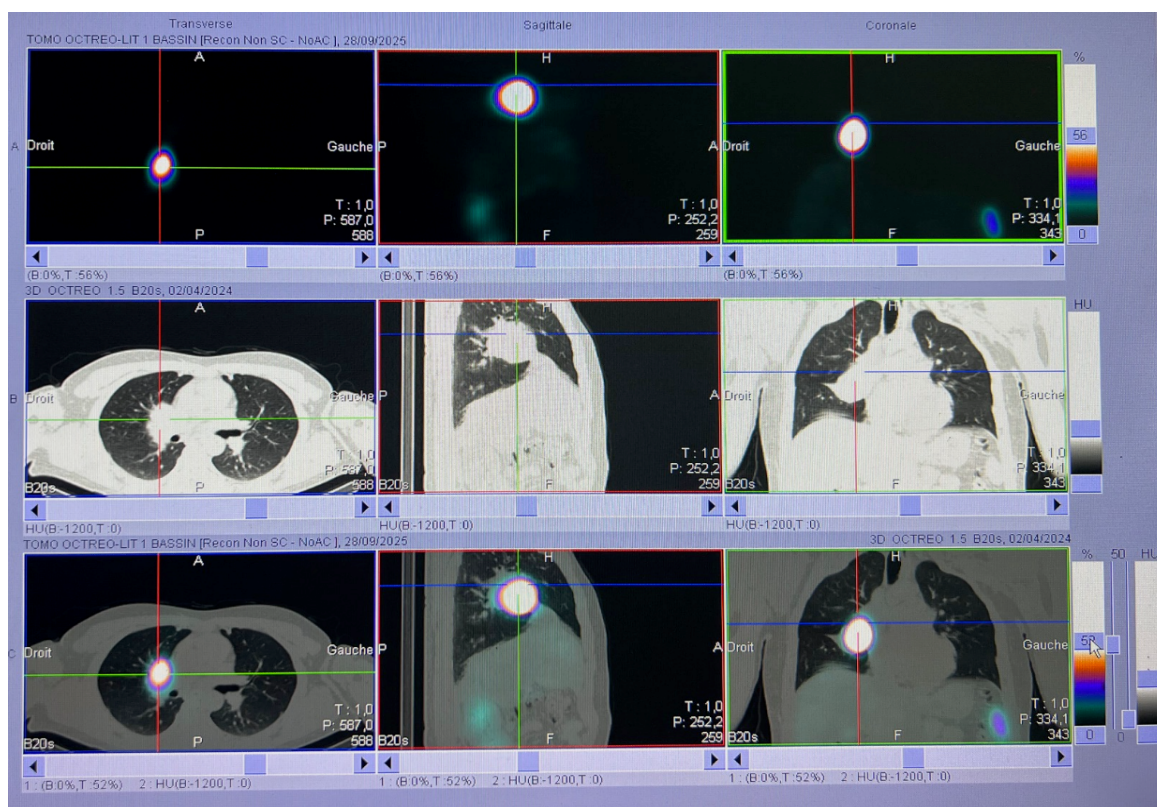


Figure 77: Nodule pulmonaire droit fixant le Tektrotyd

Dans le contexte particulier des TNE pulmonaires, les discordances sont fréquentes et bien documentées : la TDM peut détecter des nodules ou masses pulmonaires sans fixation au Tektroskan, notamment dans les carcinoïdes atypiques ou les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, qui expriment peu ou pas les récepteurs de la somatostatine

À l'inverse, le Tektroskan peut révéler des lésions ganglionnaires médiastinales ou des métastases extra-thoraciques non visibles en imagerie morphologique [95, 96].

Cette complémentarité justifie l'utilisation combinée des deux modalités pour une meilleure caractérisation et stadification des TNE pulmonaires, et surtout pour la sélection des patients éligibles à une radiothérapie interne vectorisée (PRRT) au Lutétium-177.

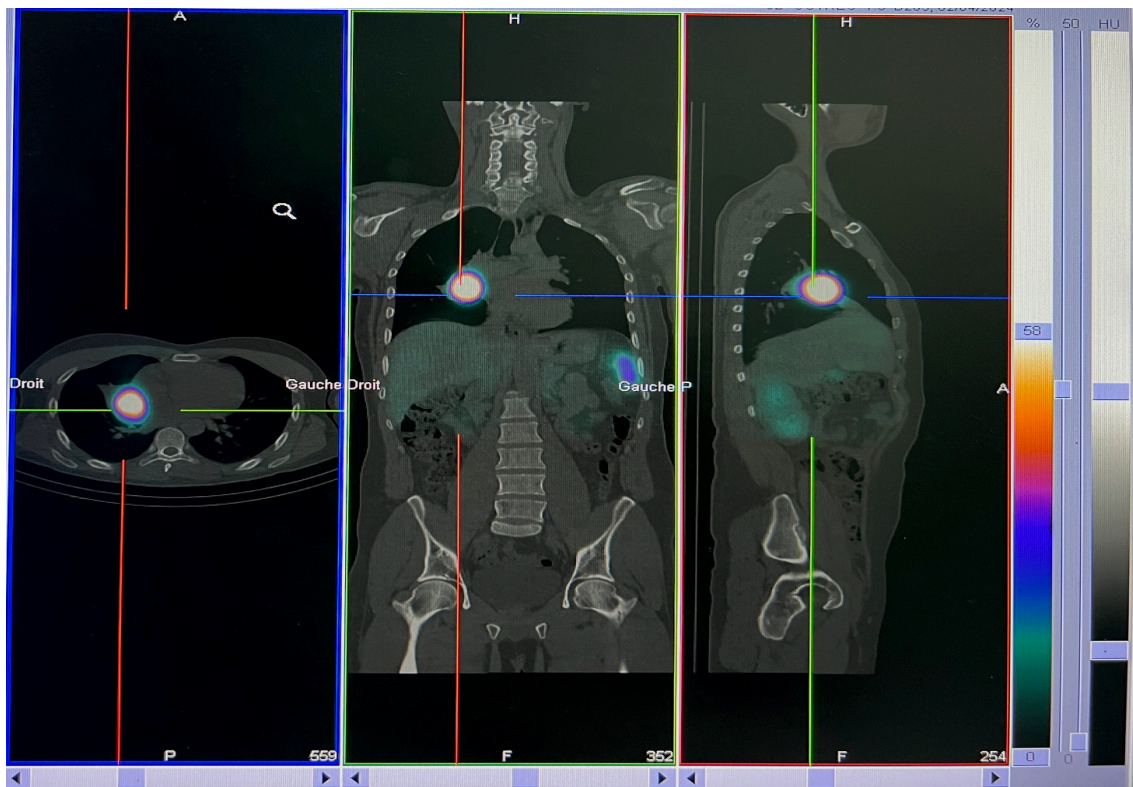


Figure 78: Fixation du Tektrotyd au hile pulmonaire droit

Dans notre série de **71 patients**, la répartition des scores de Krenning montre une distribution contrastée:

- **Scores 0–1 (25 patients, 35,3%)** : tous ces patients sont **non métastatiques**, ce qui suggère que ces tumeurs présentent une **faible ou aucune expression des récepteurs de la somatostatine**. Cela limite le potentiel de la thérapie ciblée par analogues radiomarqués chez cette population.
- **Scores 2–4 (46 patients, 64,7%)** : correspondent à la totalité des patients **métastatiques**.

- **Score 2 (15 patients, 21,1%)** : captation faible à modérée, nécessitant une **évaluation individuelle** pour déterminer l'éligibilité à la thérapie ciblée.
- **Score 3 (8 patients, 11,3%) et score 4 (23 patients, 32,4%)** : forte captation, indiquant que ces patients sont **d'excellents candidats** pour la thérapie ciblée par Lutétium-177-DOTATATE ou analogues radiomarqués.

Dans notre série, nous avons observé une répartition variable des scores de Krenning en fonction du grade tumoral des tumeurs neuroendocrines gastroentéro-pancréatiques (GEP-NETs).

- **Tumeurs de grade 1 (G1)** : caractérisées par une faible prolifération cellulaire (Ki-67 <3 %), elles ont montré une captation significative des radiotraceurs, avec une proportion notable de scores Krenning 3 et 4. Cela reflète une forte expression des récepteurs de la somatostatine (SSTR), rendant ces tumeurs particulièrement sensibles à la radiothérapie interne vectorisée (RIV) avec Lutathera®.
- **Tumeurs de grade 2 (G2)** : présentant un Ki-67 entre 3 % et 20 %, la distribution des scores de Krenning était plus hétérogène, reflétant la variabilité de l'expression des SSTR et influençant la réponse potentielle à la RIV.
- **Tumeurs de grade 3 (G3)** : avec un Ki-67 >20 %, elles présentaient majoritairement des scores Krenning faibles ou intermédiaires, traduisant une expression réduite des SSTR et limitant l'efficacité de Lutathera® [266-268].

Sélection des patients pour RIV au Lutathera®:

**Lutathera®** est un **radiopharmaceutique thérapeutique** utilisé en **thérapie vectorisée des récepteurs de la somatostatine (PRRT)**.

Il s'agit de <sup>177</sup>**Lu-DOTATATE** (lutétium-177-DOTA-[Tyr<sup>3</sup>]-octréotate), un analogue de la somatostatine marqué par un **radionucléide émetteur β-**, administré par voie intraveineuse. Lutathera® se fixe avec une **forte affinité sur les récepteurs de la somatostatine de type 2 (SSTR2)** surexprimés à la surface des **tumeurs neuroendocrines bien différenciées**.

Après fixation au récepteur, le complexe est internalisé, permettant une **irradiation ciblée des cellules tumorales** et de leur micro-environnement, tout en limitant l'exposition des tissus sains. Lutathera® est indiqué chez les patients atteints de **TNE gastro-entéro-pancréatiques bien différenciés (G1–G2, et certains G3 bien différenciés), SSTR-positives**, localement avancées ou métastatiques, en progression sous analogues de la somatostatine.

Dans notre cohorte, **44 patients sur 84 (52,4%)** répondaient à ces critères et avaient donc une indication potentielle pour Lutathera® : **27 patients G1 et 17 patients G2** avec un score Krenning  $\geq 2$ . Les patients G3 ont été exclus en raison de leur faible différenciation et de la captation scintigraphique limitée [269, 270].

## 10.8 Implications cliniques

Cette analyse souligne l'importance de combiner le **grade tumoral** et le **score de Krenning** pour identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier de la RIV. Les patients G1 et G2 avec une fixation élevée représentent la population cible, tandis que les G3 nécessitent une approche individualisée, éventuellement combinée à d'autres modalités thérapeutiques

La corrélation entre le score de Krenning et le grade tumoral reste un outil prédictif clé pour la sélection des patients éligibles à Lutathera®. Dans notre série, **plus de la moitié des patients (52,4%) pourraient bénéficier d'un traitement ciblé**, confirmant l'importance d'une évaluation scintigraphique systématique avant toute décision thérapeutique.

**Kappa = 0,345** → accord **modéré** selon l'échelle de Landis et Koch (0,21–0,40 = modéré).

Cela reflète que, bien qu'il y ait un certain accord entre le Tektrotyd et la TDM/IRM, **les discordances restent significatives**, surtout pour la détection des adénopathies positives.

Pour la détection des adénopathies métastatiques des TNE, Nos résultats sont cohérents quoique légèrement faible avec ceux rapportés par Saponjski et al. (2023) [245] qui ont observé une sensibilité de 83,6 %, une spécificité de 82,6 % et une exactitude de 83,3 % pour le Tektrotyd dans une cohorte de patients atteints de tumeurs neuroendocrines. Ces données suggèrent que le Tektrotyd est un outil diagnostique

fiable pour la détection des adénopathies métastatiques, bien que sa sensibilité puisse être améliorée [252].

En comparaison, d'autres études ont rapporté des performances variables du Tektrotyd. Par exemple, Artiko et al. (2016) ont observé une sensibilité de 87 %, une spécificité de 86 %, une valeur prédictive positive de 95 % et une valeur prédictive négative de 67 %, avec une exactitude de 87 %. Ces résultats suggèrent que le Tektrotyd peut offrir une détection plus précise dans certaines populations de patients [271].

Globalement et bien que le Tektrotyd présente une sensibilité modérée dans la détection des adénopathies métastatiques, sa spécificité élevée et son exactitude globale satisfaisante en font un outil diagnostique utile. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour optimiser ses performances et déterminer son rôle précis dans la gestion des tumeurs neuroendocrines.

L'analyse des performances du Tektrotyd pour la détection des métastases hépatiques dans les TNE révèle des résultats favorables. La **sensibilité observée est de 79,5 %**, indiquant que la majorité des patients présentant des métastases hépatiques identifiées par la TDM/IRM sont également détectés par le Tektrotyd. La **spécificité est élevée (88,9 %)**, montrant que les patients dépourvus de métastases hépatiques sur la TDM/IRM sont correctement identifiés comme négatifs par le Tektrotyd.

Les **valeurs prédictives** sont également satisfaisantes : la **valeur prédictive positive (VPP) est de 86,1 %**, et la **valeur prédictive négative (VPN) est de 83,3 %**, indiquant que les résultats positifs ou négatifs du Tektrotyd correspondent majoritairement aux résultats anatomiques. L'**exactitude globale de 84,5 %** souligne que la majorité des patients ont été correctement classés par le Tektrotyd par rapport à la TDM/IRM.

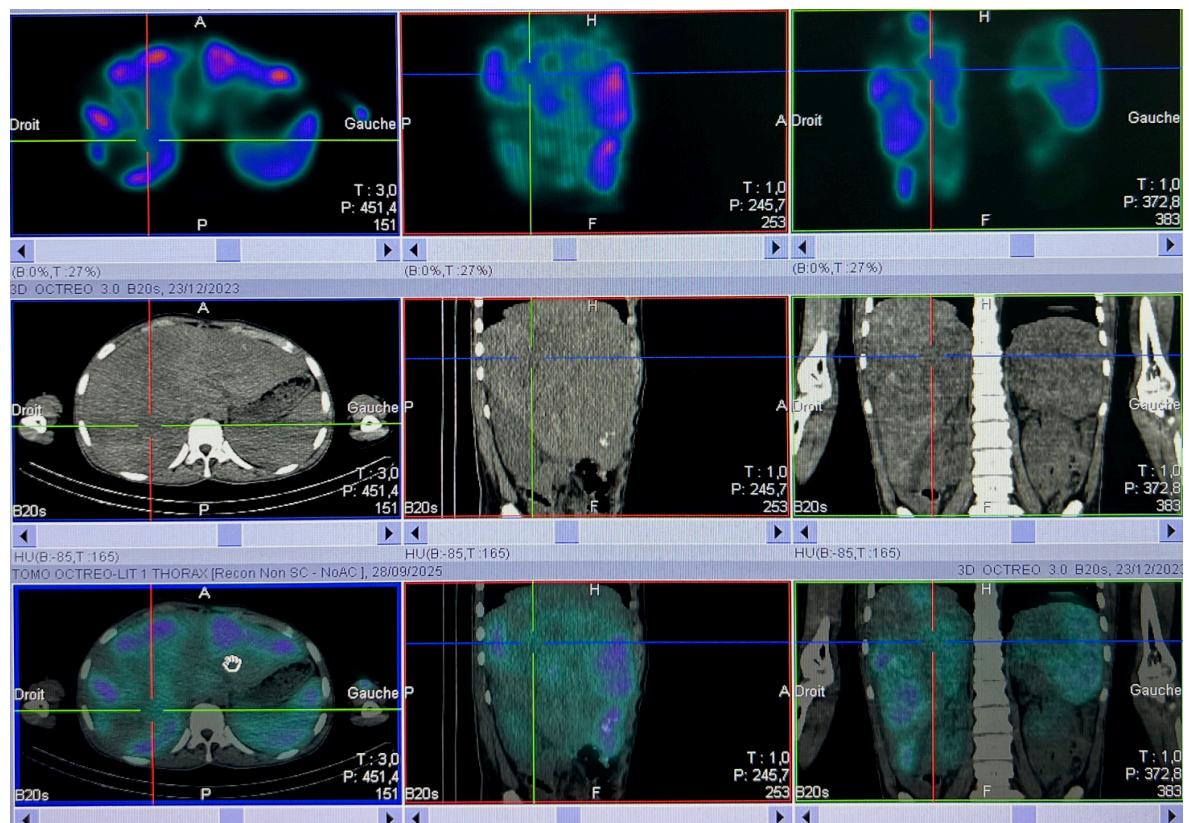
Le test de McNemar appliqué à la détection des adénopathies métastatiques par le Tektrotyd comparativement à la TDM/IRM a montré une valeur de  $\chi^2 = 3,846$  avec un  $p = 0,05$ , indiquant une différence statistiquement significative entre les deux modalités.

Cette discordance, bien que modérée, suggère que le Tektrotyd ne détecte pas toutes les adénopathies identifiées morphologiquement, mais qu'il peut aussi révéler des foyers présentant une fixation spécifique des analogues de la somatostatine, non encore visibles anatomiquement.

Ces résultats traduisent la **complémentarité fonctionnelle et morphologique** des deux techniques : la TDM/IRM fournit une évaluation structurale des adénopathies, alors que le Tektrotyd renseigne sur leur caractère **neuroendocrine et récepteur-positif**.

Dans notre cohorte, la sensibilité du Tektrotyd pour les adénopathies métastatiques était modérée, mais sa **spécificité élevée** renforce son intérêt pour confirmer le caractère neuroendocrine des lésions suspectes.

Cette observation est conforme aux données publiées par Saponjski et al. (2023), qui rapportaient une sensibilité de 83,6 % et une spécificité de 82,6 % pour le Tektrotyd dans la détection des métastases ganglionnaires des TNE [245].



*Figure 79: Métastase hépatique d'une tumeur neuroendocrine bien différenciée; la lésion nécrosée (hypodensité centrale) ne fixe pas le radiotracer*

Comparativement, pour les adénopathies métastatiques, le Tektrotyd a présenté une **sensibilité plus faible (50 %)** et une **spécificité de 83,3 %**, avec une concordance modérée ( $\kappa = 0,345$ ). Ces résultats montrent que la performance du Tektrotyd est **plus robuste pour les métastases hépatiques** que pour les adénopathies ganglionnaires,

ce qui peut refléter une meilleure captation des lésions hépatiques ou une résolution plus adaptée dans le foie

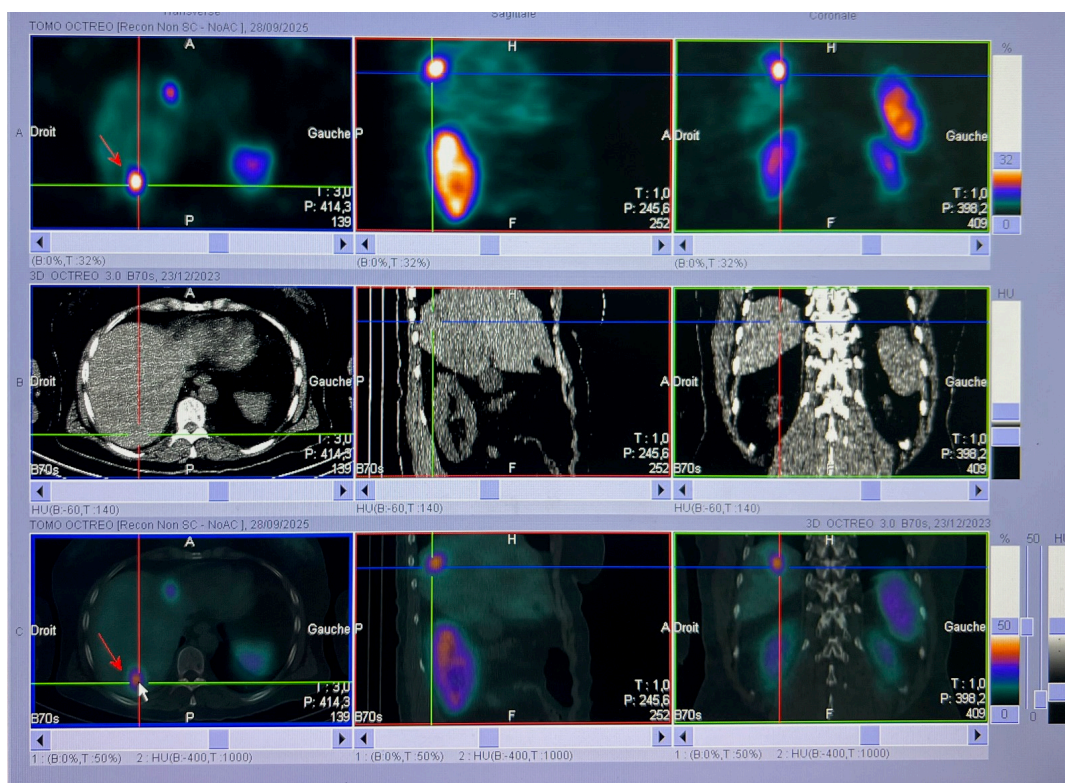


Figure 80: Métaastases hépatique d'une TNE bien différenciée

Le Tektrotyd constitue un outil diagnostique fiable pour la détection des métastases hépatiques, avec une bonne spécificité et une concordance substantielle avec la l'IRM . Cependant, sa sensibilité plus modérée pour les adénopathies ganglionnaires comparativement à la TDM souligne la nécessité de combiner les approches fonctionnelle et anatomique pour une évaluation complète des métastases chez les patients atteints de TNE [201].

Le Tektrotyd présente pour les **métastases osseuses** une **sensibilité faible (33,3 %)**, suggérant que seulement un tiers des lésions détectées par la TDM/IRM sont captées par le traceur. Cependant, la **spécificité élevée (97,3 %)** indique que les patients sans lésions osseuses à la TDM sont correctement identifiés comme négatifs par le Tektrotyd. Les valeurs prédictives montrent que lorsqu'un patient est positif, il a **60 % de probabilité** d'avoir réellement une métastase osseuse, tandis qu'un résultat négatif a une **probabilité de 92,2 %** de correspondre à l'absence de lésions. L'exactitude globale

de **90,2 %** et la concordance brute similaire soulignent que la majorité des patients sont correctement classés.

Nous avons observé que deux patients avec des lésions suspectes au scanner et négatif au TEKROTYD présentaient un cancer du sein métastatique refutant des biopsies osseuses.

Le **kappa de Cohen (0,376)** indique un accord modéré corrigé pour le hasard, reflétant que, malgré une forte exactitude, la capacité du Tektrotyd à détecter les lésions osseuses reste limitée , un autre interprétation est l'incapacité de la TDM de distingué les lésions métastatiques



*Figure 81: La patiente présente une TNE pancréatique avec plusieurs foyers métastatiques intenses de siege costal, rachidien et au niveau du bassin (fleches rouges)*

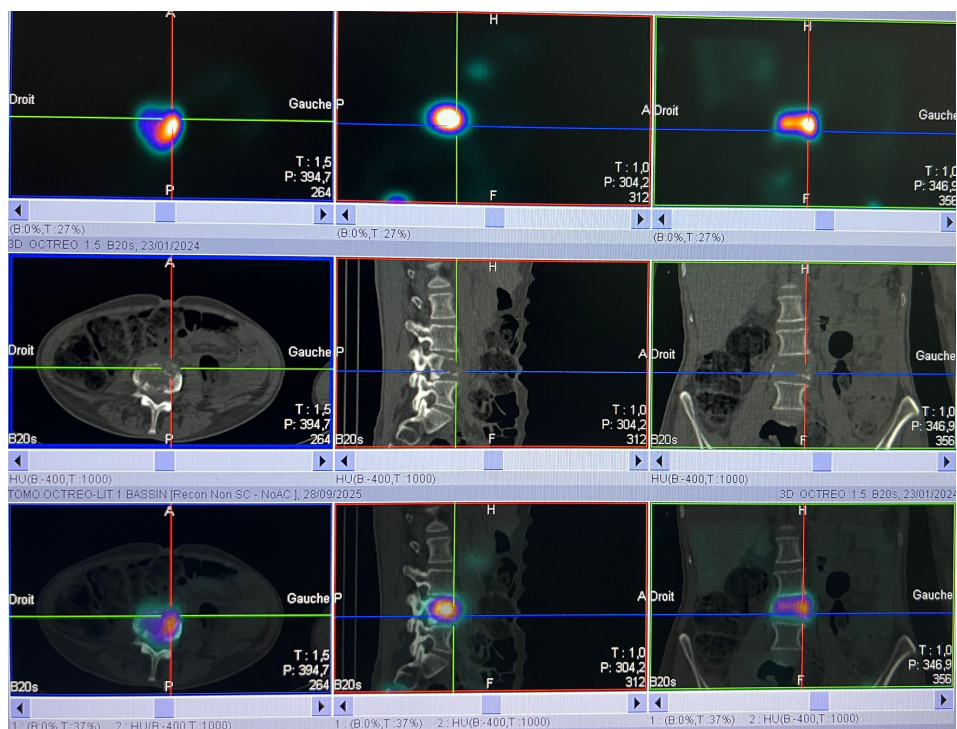


Figure 82: Patientte qui présente une TNE bien différenciée pancréatique métastatique

Lors de son bilan d'extension, on note la présence d'un Foyer de fixation osseux d'allure secondaire très intense (krenning 4) intéressant la corps vertebraal avec tassement de L3 susperposable à une lésion lytique sur les coupes scanographiques.

Tableau 45: Autres fixations du Tektrotyd

Type de fixation	Autres localisation
Métastatique	Péritoine ( 05) dont un nodule SMSJ
	Splénique (03)
	Cervicales ( 02 )
Physiologique	Nodule sous cutané (02)
	Rein en fer à cheval Pancréas processus unciné (03)
Anomalies non spécifique	Pancréas (nodule)
	Mammaire gauche (2) Thymus hypertrophie Cicatrice appendicetomie Surrénaal ( NEM) Pancréas (calcification NEM) Fixation frontale Ménangiome frontal

La fixation péritonéale observée au Tektrotyd reflète la capacité de cette imagerie fonctionnelle à détecter des **métastases abdominales rares** dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées. Bien que le péritoine ne soit pas une localisation habituelle des métastases des TNE, certaines séries rapportent des cas de carcinose péritonéale, souvent associée à des tumeurs digestives de grade élevé ou à des formes avancées de la maladie ([Saponjski et al., 2023],[Artiko et al., 2012])

La détection de la fixation péritonéale est cliniquement importante, car elle peut modifier la **planification thérapeutique**, notamment en influençant la décision de chirurgie cytoréductrice, de chimiothérapie ou de traitement ciblé par analogues de la somatostatine radiomarqués (PRRT). Cependant, cette fixation doit être interprétée avec prudence. Des phénomènes physiologiques ou des artefacts, tels que l'accumulation dans des anses intestinales ou la proximité de structures vasculaires, peuvent entraîner des **faux positifs**.

Nous avons détecté un nodule ombilical de **SOEUR MARIE SAINT JOSEPH**, typiquement une métastase ombilicale d'une tumeur le plus souvent intra-abdominale. C'est un signe clinique rare dont l'incidence est de 1-3% de toutes les néoplasies abdomino-pelviennes notamment les TNE grêlique . En tomодensitométrie, le nodule de SMJ apparaît sous forme d'un nodule ou d'une masse, rétro ou péri ombilicale, de densité tissulaire, rehaussée après injection, à limites irrégulières, infiltrant l'ombilic en regard.

La corrélation avec l'imagerie anatomique (TDM ou IRM) est essentielle pour confirmer la nature métastatique de ces fixations. En pratique, le Tektrotyd peut être considéré comme un outil complémentaire précieux pour **identifier des métastases péritonéales non visibles sur l'imagerie morphologique**, contribuant ainsi à une évaluation plus complète de l'extension tumorale et à l'individualisation de la prise en charge des patients [272].

En résumé, la fixation péritonéale détectée par le Tektrotyd souligne l'intérêt de l'imagerie fonctionnelle pour la **recherche de localisations atypiques de métastases TNE**, tout en nécessitant une interprétation prudente et une confirmation par imagerie anatomique pour éviter les erreurs diagnostiques.

Dans cette série, la scintigraphie au Tektrotyd a permis la détection de **fixations rares** correspondant à des localisations métastatiques inhabituelles ou à des anomalies cliniquement pertinentes. Parmi les localisations métastatiques, la **rate** a été impliquée chez trois patients, tandis que des fixations péritonéales et des **nodules sous-cutanés** ont été identifiés chez un petit nombre de patients. Ces observations soulignent la capacité de la scintigraphie au Tektrotyd à détecter des métastases atypiques des tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées, souvent non visibles sur l'imagerie morphologique classique [245, 271].

La **fixation splénique**, bien que rare, doit être interprétée avec prudence. Elle peut refléter une véritable localisation métastatique mais également des phénomènes physiologiques ou des artefacts scintigraphiques liés à la vascularisation de la rate. De même, la **fixation péritonéale**, bien qu'inhabituelle, peut signaler la présence de métastases abdominales rares, influençant la décision thérapeutique, notamment en termes de chirurgie cytoréductrice ou de traitement ciblé par analogues de la somatostatine radiomarqués (PRRT)[273] [274]

Les **nodules sous-cutanés** détectés illustrent la capacité du Tektrotyd à identifier des métastases périphériques, pouvant orienter la prise en charge chirurgicale. Enfin, la **fixation surrénalienne** observée chez certains patients oriente vers des **néoplasies endocriniennes multiples de type 2 (NEM2)**, notamment la détection de phéochromocytomes et d'hyperplasies médullaires thyroïdiennes. Cette localisation fonctionnelle permet un dépistage précoce et une orientation vers des bilans génétiques et endocrinologiques ciblés, essentiels pour la prise en charge des patients à risque [274-276].

La fixation du Tektrotyd au niveau du **processus unciné du pancréas** correspond à une localisation physiologique ou à une petite lésion pancréatique fonctionnelle. Le processus unciné, partie anatomique du pancréas située en arrière duodénal, peut parfois montrer une **captation normale** du radiotraceur en raison de la présence physiologique de récepteurs de la somatostatine, sans qu'il y ait de pathologie sous-jacente [276].

Cependant, une fixation isolée ou asymétrique dans cette région peut également refléter un **micro-nodule neuroendocrine**, souvent bien différencié et asymptomatique,

particulièrement dans les contextes de suivi ou de dépistage de tumeurs pancréatiques endocrines. La corrélation avec l'**imagerie morphologique (TDM ou IRM)** est essentielle pour distinguer une captation physiologique d'une lésion véritable.

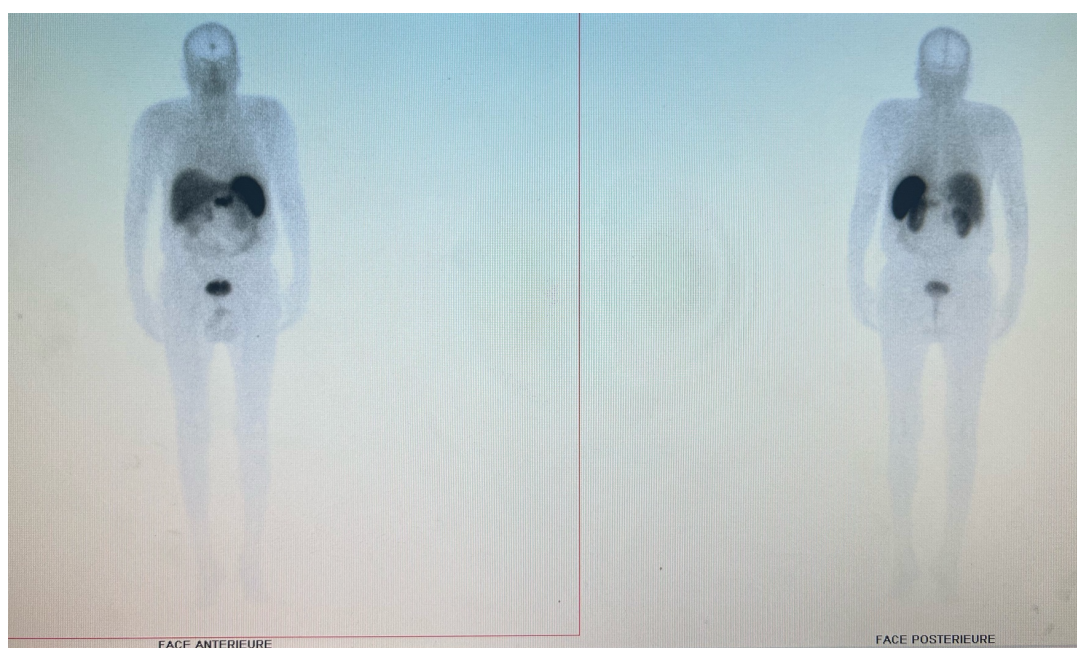
Ainsi, le Tektrotyd permet une **évaluation fonctionnelle fine**, utile pour la détection précoce de micro-tumeurs pancréatiques, tout en nécessitant une interprétation prudente pour éviter les faux positifs liés à la physiologie du pancréas.

### Études scientifiques sur les fixations physiologiques

Tableau 46: Fixations physiologiques du Tektrotyd

Sujet concerné	Article / Auteurs	Points clés utiles
Fixation physiologique dans la tête / processus unciné du pancréas	Treglia et al. — Prevalence of physiological uptake in the pancreas on somatostatin receptor-based PET/CT: a systematic review and meta-analysis (2021) <a href="#">SpringerLink [277]</a> <a href="#">[278]</a>	Cette revue & méta-analyse montre qu'environ 34 % des examens SSTR PET/CT présentent une fixation physiologique focale dans la tête ou l'uncinate du pancréas. (<i>SUVmax</i> typiques entre 5–12.6) <a href="#">SpringerLink [279]</a>
"Physiological expression of pancreatic somatostatin receptors in 99mTc-HYNIC-TOC scintigraphy"	<i>Clinical &amp; Translational Oncology</i> , 2017 <a href="#">SpringerLink</a>	Sur 47 examens, ~32,5 % montraient une fixation dans la tête/uncinate, la majorité bénigne ou sans lésion morphologique. <a href="#">SpringerLink[278]</a>
"Determinants of the uptake of the uncinatate process of pancreas in <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT"	Étude récente (2023) <a href="#">SpringerLink+1 [280]</a>	Montre que l'utilisation d'analogues « cold » de somatostatine (traitement) est associée à une diminution de cette fixation physiologique dans l'uncinate. Donc, le contexte thérapeutique peut moduler les faux positifs. <a href="#">PubMed</a>
Fixation splénique physiologique, rôle de la rate	Significance of splenic uptake on somatostatin receptor imaging studies — Sarikaya et al. (2018) <a href="#">Via Medica Journals</a>	La rate a une forte expression des R-SSTR, en particulier dans la pulpe rouge ; elle fixe normalement fortement les traceurs SSTR. Permet de distinguer fixation physiologique splénique de pathologie. <a href="#">Via Medica Journals</a>
Méningiome et imagerie à récepteurs à la somatostatine	Somatostatin receptor scintigraphy in the differential diagnosis of meningioma — 1996 <a href="#">PubMed [281]</a>	Les méningiomes expriment souvent les récepteurs SSTR, donc peuvent avoir une fixation au scintigraphie ou PET/CT SSTR. La taille de la lésion joue : des lésions < 10 ml peuvent être faiblement détectées ou faiblement positives. <a href="#">PubMed [281]</a>
Thymus / thymome	Somatostatin Receptor Scintigraphy in Thymoma Imaging Method and Clinical Application <a href="#">PubMed [282]</a>	Le scintigraphie SSTR peut détecter les thymomes (primaire ou récidivant). L'hypertrophie thymique (non tumorale) montre souvent peu ou pas de fixation,

		<i>contrairement au thymome. <a href="#">PubMed [282]</a></i>
<i>Faux positifs généraux / variantes anatomiques / erreurs d'interprétation</i>	<i>Positive somatostatin receptor scintigraphy in accessory spleen mimicking recurrent neuroendocrine tumor <a href="#">PMC [283]</a></i>	<i>Cas d'un rate accessoire qui a mimé une récurrence de tumeur endocrinienne. Souligne l'importance de vérifier la morphologie (CT/MR) et de considérer les variantes anatomiques. <a href="#">PMC 249]</a></i>
<i>Études de cas / syndrome de NEM</i>	<i>Somatostatin receptor scintigraphy findings in a patient with metastatic gastrinoma and MEN1 syndrome <a href="#">PubMed [284]</a></i>	<i>Illustratif du contexte d'un syndrome de NEM 1, avec atteinte multifocale possible et fixations diverses. Utile si tu as des cas similaires. <a href="#">PubMed [284]</a></i>



*Figure 83: TNE pancréatique avec présence d'une Fixation du TEKTROTYD au niveau du lobe frontal par un méningiome*

Dans les TNE d'origine inconnue (**TNE-CUP**), le Tektrotyd a permis d'identifier 50% **des sites de fixation précis** dans certains cas. Dans notre série :

- **5 patients** ont présenté une fixation **iléale**, suggérant un site primitif digestif, souvent difficile à détecter par l'imagerie morphologique seule.
- **2 patients** ont montré une fixation pancréatique, orientant vers un **site primitif pancréatique**.
- Un nodule **pulmonaire** suspecté au Scanner TAP d'aspect arrondi basilobaire gauche.

- Malgré ces détections, **8 patients** sont restés sans foyer identifiable, soulignant les limites du Tektrotyd pour localiser certaines tumeurs primitives de petite taille ou avec expression faible des récepteurs de la somatostatine.

Ces résultats confirment que le Tektrotyd est un outil **précieux pour la localisation fonctionnelle des TNE-CUP**, capable de révéler des sites primitifs cachés et d'orienter la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Cependant, l'absence de détection dans certains cas rappelle la nécessité de combiner l'imagerie fonctionnelle avec l'**imagerie morphologique (TDM/IRM)** et les investigations biologiques pour optimiser la stratégie de localisation et le choix du traitement [120][124].

### 10.9 Limites de l'étude

Une limite majeure de cette analyse réside dans l'**absence de preuve formelle de la nature exacte des foyers identifiés** par le Tektrotyd®. En effet, bien que les sites de fixation détectés suggèrent des primaires digestifs ou pancréatiques, **la confirmation histologique n'a pas été obtenue systématiquement**. Cette absence de validation constitue un biais potentiel, limitant la certitude diagnostique et l'interprétation des résultats, en particulier pour les foyers uniques ou infra-centimétriques.

Par conséquent, la performance rapportée du Tektrotyd® dans les TNE-CUP reste **indicative plutôt que définitive**, et doit être interprétée dans le contexte d'une stratégie diagnostique multimodale intégrant la TDM/IRM, les marqueurs biologiques et, lorsque possible, la confirmation histologique.

Tableau 47: Revue de littérature sur les sites primaires les plus fréquents dans les TNE d'origine inconnue

Année	Auteur(s)	Type d'imagerie	Population	Détection site primaire (%)	Sites primaires les plus fréquents
2017	Menda et al.	68Ga-DOTATOC PET/CT	50 patients TNE-CUP	60 %	Iléon distal, pancréas, appendice
2016	Pruthi et al.	68Ga-DOTANOC PET/CT	45 patients TNE métastatiques d'origine inconnue	58 %	Iléon, pancréas, duodénum
2020	Bauckneht et al.	68Ga-DOTATATE PET/CT	TNE pancréatiques et TNE-CUP	55 %	Pancréas (corps et queue), duodénum, iléon
2025	Zaidi et al.	68Ga-DOTA-TOC + 18F-FDG PET/CT	35 patients TNE-CUP	70 %	Iléon distal (35 %), pancréas (25 %), côlon (10 %)
2018	Hope et al.	SSTR-PET	Multicentrique	65–70 %	Iléon, pancréas (tractus digestif majoritaire)
2018	Sanli et al.	68Ga-DOTATATE PET/CT	TNE divers et TNE-CUP	60 %	Iléon distal, pancréas, appendice

L'évaluation diagnostique des tumeurs neuroendocrines (TNE) repose sur la complémentarité entre l'imagerie morphologique (TDM/IRM) et fonctionnelle, notamment la scintigraphie aux analogues de la somatostatine. Dans notre étude portant sur 84 patients, la comparaison entre la TDM/IRM et la scintigraphie au 99mTc-HYNIC-octreotide (Tektrotyd®) montre une **concordance globale de 77,4 %**, avec une **sensibilité de 76,5 %**, une **spécificité de 78,8 %** et une association hautement significative entre les deux techniques ( $\chi^2 = 21,6$  ;  $p < 0,0001$ ). Le Tektrotyd présente une **excellente performance diagnostique** pour les sites primitifs, hépatiques et ganglionnaires, tandis que la détection des métastases osseuses reste plus limitée.

L'intégration du **SPECT/CT** a permis d'améliorer la précision diagnostique (+7 % de détection), de corriger plusieurs faux positifs et d'apporter une meilleure corrélation anatomo-fonctionnelle. La scintigraphie a également contribué à l'identification du site primitif dans plusieurs TNE d'origine inconnue et à la **sélection thérapeutique** des patients éligibles à la **radiothérapie interne vectorisée (PRRT)**, selon le **score de Krenning**.

Ces résultats confirment que la scintigraphie au <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd<sup>®</sup>, particulièrement lorsqu'elle est couplée au SPECT/CT, constitue un **outil robuste, fiable et complémentaire à la TDM/IRM** pour la détection, la stadification et la prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines.



## 11 CONCLUSION & PERSPECTIVES

### 11.1 Conclusion

La scintigraphie aux analogues de la somatostatine marquée au <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-octréotide (**Tektrotyd®**) est une technique d'imagerie robuste et reproductible, aujourd'hui incontournable dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines (TNE) lorsque l'imagerie TEP n'est pas disponible. L'objectif principal de ce travail était d'apprécier sa performance diagnostique absolue en comparaison avec les lésions biopsiées et relative en comparaison avec l'imagerie morphologique conventionnelle (TDM/IRM et endoscopie). Nos résultats confirment que le Tektrotyd présente une excellente précision diagnostique absolue comparativement au Glod standard, en d'autres termes, sa **valeur diagnostique intrinsèque** (c'est-à-dire son exactitude globale) est excellente atteint le 94% dans notre série, la scintigraphie aux analogues de la somatostatine marquée au <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-octréotide (**Tektrotyd®**) a une **sensibilité 76,5 %, et une spécificité de 78 % relatives qui diminue mais reste très appréciable** comparativement à l'imagerie conventionnelle pour le bilan d'extension et le monitoring thérapeutique en accord avec les données de la littérature, ceci pourrait être expliqué par **Hétérogénéité tumorale** : L'expression des récepteurs peut varier au sein de la tumeur primaire elle-même ou entre la tumeur primitive et ses métastases, il faut également considérer que les examens d'imagerie manquent sensiblement de spécificité notamment pour les récurrences et les lésions osseuses.

Le bénéfice synergique de son association à la TDM/IRM améliore considérablement la précision diagnostique. Cette complémentarité permet de compenser les limites de chaque modalité et assure une meilleure caractérisation des TNE, en particulier pour la détection des métastases osseuses et pour les TNE d'origine inconnue.

Nos résultats soulignent que les métastases identifiées au Tektrotyd® présentent une spécificité supérieure à celles détectées par la TDM/IRM.

En effet, la scintigraphie fonctionnelle repose sur la fixation des analogues de la somatostatine sur leurs récepteurs membranaires, exprimés de manière sélective par les cellules neuroendocrines, conférant ainsi une **valeur prédictive positive élevée**. À l'inverse, l'imagerie morphologique, bien que sensible pour la détection des lésions

hépatiques ou ganglionnaires, demeure **moins spécifique**, car certaines anomalies d'aspect tumoral peuvent correspondre à des remaniements vasculaires, nécrotiques ou inflammatoires.

Cette distinction confère au Tektrotyd® un **avantage diagnostique majeur**, notamment pour la confirmation du caractère neuroendocrine des métastases et la **sélection des patients éligibles à la PRRT**.

Parmi les objectifs secondaires, il ressort que le Tektrotyd joue un rôle central dans l'exploration des **TNE d'origine inconnue (NET-CUP)**, permettant de localiser des foyers primitifs occultes, notamment digestifs et pulmonaires. Cette capacité à orienter le bilan initial en fait un outil de grande valeur dans les situations diagnostiques complexes.

La scintigraphie au 99mTc-HYNIC-Tektrotyd révèle une expression des récepteurs de la somatostatine prédominante dans les tumeurs neuroendocrines de bas et intermédiaire grade, avec une intensité de fixation plus variable dans les tumeurs de haut grade. L'absence d'association statistiquement significative entre le grade tumoral et le score de Krenning souligne l'intérêt de cette évaluation fonctionnelle pour tous les grades, notamment dans le cadre du diagnostic, du bilan d'extension et surtout de la planification théranostique.

L'analyse du protocole d'acquisition souligne la nécessité de standardiser et d'optimiser les pratiques en scintigraphie fonctionnelle. L'exclusion des acquisitions précoces, au profit d'une scintigraphie corps entier réalisée en phase tardive qui est suffisante à exclure les fixations physiologiques. Va nous permettre à la fois une réduction du temps d'occupation des Gamma Caméra, une meilleure efficacité des ressources hospitalières mais surtout une meilleure tolérance de l'examen chez des patients souvent métastatiques et polymorbides le tout sans altération de la qualité diagnostique. L'imagerie 2D (Corps entier tardif) sera associée à l'emploi du SPECT/CT (imagerie 3D), avec correction d'atténuation et l'usage d'algorithmes de reconstructions OSEM 3D appropriées. On pourrait également optimiser l'apport du CT par l'étude APC (Avec Produit de contraste) et Une préparation entérale à base d'eau pour une meilleure visualisation des anses grêles et de l'estomac sans artefact de densité. Une stratégie standardisée assure une **amélioration de la précision et de la reproductibilité** des résultats intra et interservices.

En revanche, certaines limites doivent être soulignées : le nombre de certains sous groupes est limité, et les examens références manquent de spécificité, la performance de la TDM est réduite dans l'**atteinte osseuse** caractérisées par une faible densité réceptriale. Ces situations nécessitent souvent le recours à d'autres modalités comme le **18F-FDG PET/CT**, plus adapté pour les Grade 3. Par ailleurs, l'avènement du **PET/CT au 68Ga-DOTATATE** a profondément transformé l'imagerie des TNE grâce à une sensibilité et une résolution nettement supérieures. Toutefois, son accessibilité demeure restreinte dans plusieurs pays et régions du monde, ce qui confère au Tektrotyd une **pertinence clinique majeure** en tant qu'alternative fiable, disponible et économiquement adaptée.

Le **99mTc-HYNIC-octréotide (Tektrotyd®)** se positionne comme un outil diagnostique et pronostique de grande valeur. Il répond aux objectifs fixés dans notre étude :

- Démontrer sa performance diagnostique et sa complémentarité avec la TDM/IRM ;
- Confirmer son rôle dans la localisation des NET-CUP ;
- Valider son intérêt dans la sélection des patients candidats à la PRRT grâce au score de Krenning.

En définitive, ce travail illustre la **pertinence clinique, économique et stratégique** du SPECT/CT au <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC dans le contexte algérien.

L'ensemble des résultats obtenus pourrait constituer le **socle scientifique** nécessaire à la **rédaction de recommandations nationales** et à la **mise en place de futures guidelines des TNE plus adaptée à notre population**

## 11.2 Perspectives

### Personnalisation thérapeutique via l'imagerie fonctionnelle

Élaboration d'un Guideline pratique national unifiés (calibrage des caméras, protocoles d'acquisition, interprétation semi-quantitative) afin d'améliorer la reproductibilité inter-centres et de permettre des comparaisons multicentriques fiables pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines (intégrant <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-octréotide (Tektrotyd®))

Utiliser le **profil scintigraphique** (score de Krenning, intensité de fixation) pour adapter non seulement la PRRT, mais aussi la séquence thérapeutique globale (analogues de la somatostatine, thérapies ciblées, chimiothérapie).

Utiliser la la scintigraphie au  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-octréotide (**Tektrotyd®**) pour le suivi dynamique des patients sous traitement, en la combinant à des outils d'analyse quantitative afin de détecter précocement la progression ou la récurrence.

**Évaluation de** la scintigraphie au  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-octréotide (**Tektrotyd®**) avec d'autres modalités (IRM corps entier, TEP FDG, TEP DOTA) afin de corréliser la différenciation tumorale et activité métabolique.

**Développement** de modèles prédictifs basés sur la captation scintigraphique pour anticiper la réponse au  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

En outre, l'adoption de l'intelligence artificielle dans le traitement et l'interprétation des données collectées pourrait transformer le paysage du diagnostic, rendant les systèmes plus réactifs aux variations des biomarqueurs.

#### **Approches radiothérapeutiques couplées à l'imagerie (theranostics)**

Développer des couples diagnostic-thérapeutique (diagnostic au TEKTROTYD, traitement par  $^{90}\text{Y}$  ou  $^{177}\text{Lu}$  analogues) dans une approche intégrée de médecine personnalisée.

Étudier de nouveaux isotopes (par ex.  $^{225}\text{Ac}$ ) pour élargir l'arsenal thérapeutique.

**Perspectives de recherche et axes de collaboration** notre travail réaffirme la nécessité d'une approche multidisciplinaire et multimodale dans la prise en charge des TNE. Dans les contextes où l'accès au PET/CT n'est pas généralisé, le Tektrotyd reste un **allié essentiel**, capable d'influencer les décisions thérapeutiques et de contribuer à une meilleure personnalisation des parcours de soins mais aussi le choix des gamma caméra, plus sensibles et plus résolue.

**Objectif technique** : augmenter la résolution spatiale et le rapport signal/bruit des systèmes gamma pour rapprocher les performances (en détection de petites lésions) de celles du PET.

**Axes concrets** : investir dans les gamma caméras nouvelle génération avec Détecteurs à semi-conducteurs (CZT), Collimation optimisée, architectures hybrides SPECT/PET, développement de nouveaux cristaux ,détecteurs et d'électronique à faible bruit.

**Impact attendu** : Meilleure détection des lésions infra-centimétriques, amélioration de l'accuracie des scores visuels (Krenning) et diminution des faux négatifs.

Nanomédecine et nouveaux vecteurs diagnostics

- **Rationnel** : nanoparticules fonctionnalisées peuvent améliorer la pharmacocinétique des traceurs, renforcer ciblage tissulaire et augmenter la signalisation spécifique.
- **Recherches à mener** : développement de vecteurs HYNIC-modifiés, nanoparticules biodégradables portant des analogues SSTR, optimisation de taille/lipophilie pour favoriser captation tumorale et clairance hépatique contrôlée.
- **Bénéfice potentiel** : augmentation de la sensibilité et de la spécificité de la scintigraphie au  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-octréotide (**Tektrotyd®**), réduction de la fixation physiologique non spécifique.

Développement de nouveaux radiotraceurs ciblant différents sous-types de récepteurs

- L'hétérogénéité d'expression des récepteurs de la somatostatine (SSTR1–5) justifie la mise au point de radioligands multi-cibles.
- **De** nouveaux analogues bispécifiques (SSTR + autres biomarqueurs, comme CXCR4) sont en cours d'évaluation pour améliorer la détection des formes agressives ou faiblement différenciées.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Choi SJ, Choi SH, Lee DY, Lee JS, Kim DW, Jang JK: **Diagnostic value of [(68) Ga]Ga-DOTA-labeled-somatostatin analogue PET/MRI for detecting liver metastasis in patients with neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis.** *Eur Radiol* 2022, **32**(7):4628–4637.
2. Mikołajczak R, Maecke HR: **Radiopharmaceuticals for somatostatin receptor imaging.** *Nuclear Medicine Review* 2016, **19**(2):126–132.
3. Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C: **Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives: la situation en France.** *Hépatogastro & oncologie digestive* 2013, **20**(3):160–166.
4. Scherubl H, Jensen RT, Cadiot G, Stolzel U, Kloppel G: **Management of early gastrointestinal neuroendocrine neoplasms.** *World J Gastrointest Endosc* 2011, **3**(7):133–139.
5. Bahi D, Chellakh K: **Profil épidémiologique, histo-immunopathologique des tumeurs neuroendocrines dans la région de Bordj Bou Arreridj.** 2022.
6. Fernandez-Cuesta L, Alcalá N, Mathian E, Derks J, Thirlwell C, Dayton T, Marinoni I, Perren A, Walter T, Foll M: **Basic science and translational implications of current knowledge on neuroendocrine tumors.** *The Journal of Clinical Investigation* 2025, **135**(5).
7. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM: **The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors.** *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2011, **40**(1):1–18.
8. Hachemi F, Rebiaï R: **Étude épidémiologique et anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Bouzidi Lakhdar.:** Laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Bouzidi Lakhdar. ; 2021.
9. Boukhelfa F: **Étude rétrospective sur les tumeurs neuroendocrines digestives dans la région de Constantine : aspects épidémiologiques et anatomopathologiques.** . *Université de Constantine 3* 2017.
10. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, Busam KJ, de Krijger RR, Dietel M, El-Naggar AK *et al*: **A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal.** *Mod Pathol* 2018, **31**(12):1770–1786.
11. Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai J: **WHO classification of tumours of endocrine organs.** *WHO Classification of Tumours* 2017, **10**:81–91.
12. de Mestier L, Deguelte-Lardiere S, Brix H, Kianmanesh R, Cadiot G: **[Digestive neuroendocrine tumors].** *Rev Med Interne* 2016, **37**(8):551–560.
13. Anderson CW, Bennett JJ: **Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors.** *Surg Oncol Clin N Am* 2016, **25**(2):363–374.

14. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, Ezzat S, de Herder WW, Klimstra DS, Papotti M *et al*: **Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms**. *Endocr Pathol* 2022, **33**(1):115–154.
15. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S: **The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems**. *Pancreas* 2010, **39**(6):707–712.
16. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvanet A, Kianmanesh R: **ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes**. *Neuroendocrinology* 2012, **95**(2):98–119.
17. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM: **Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors**. *Endocr Relat Cancer* 2008, **15**(2):409–427.
18. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP *et al*: **Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours**. *Lancet Oncol* 2008, **9**(1):61–72.
19. Kloppel G, Anlauf M: **Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract**. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005, **19**(4):507–517.
20. Öberg KE: **Gastrointestinal neuroendocrine tumors**. *Ann Oncol* 2010, **21** Suppl 7:vii72–80.
21. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N: **WHO classification of tumours of the digestive system**: Geneva, World Health Organization; 2010.
22. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Kloppel G *et al*: **ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors**. *Neuroendocrinology* 2016, **103**(2):153–171.
23. Thakker RV: **Multiple endocrine neoplasia type 1**. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012, **16**(Suppl 2):S272–S274.
24. Day R, Gorr SU: **Secretory granule biogenesis and chromogranin A: master gene, on/off switch or assembly factor?** *Trends Endocrinol Metab* 2003, **14**(1):10–13.
25. Popa O, Taban SM, Pantea S, Plopeanu AD, Barna RA, Cornianu M, Pascu AA, Dema ALC: **The new WHO classification of gastrointestinal neuroendocrine tumors and immunohistochemical expression of somatostatin receptor 2 and 5**. *Exp Ther Med* 2021, **22**(4):1179.
26. Oberg KE: **The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options**. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012, **24**(4):282–293.
27. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A *et al*: **One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States**. *J Clin Oncol* 2008, **26**(18):3063–3072.

28. O'Toole D GA, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, Oberg **ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic ...** *Neuroendocrinology* 2012.
29. Vinik AI, Chaya C: **Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors.** *Hematol Oncol Clin North Am* 2016, **30**(1):21–48.
30. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, Caplin M, O'Dorisio TM, Wiseman GA, Coppola D, Go VL: **NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor.** *Pancreas* 2010, **39**(6):713–734.
31. Silverthorn DU, Ober WC, Garrison CW, Silverthorn AC, Johnson BR: **Human physiology: an integrated approach**, vol. 3: Pearson Education Indianapolis, IN; 2013.
32. Maione F, Chini A, Milone M, Gennarelli N, Manigrasso M, Maione R, Cassese G, Pagano G, Tropeano FP, Luglio G *et al*: **Diagnosis and Management of Rectal Neuroendocrine Tumors (NETs).** *Diagnostics* 2021, **11**(5):771.
33. Reumkens A, Sastrowijoto P, Grabsch HI, Goudkade D, le Clercq C, Bakker M, Keulen E, de Ridder R, de Herder WW, Winkens B *et al*: **Epidemiological, clinical and endoscopic characteristics of colorectal neuroendocrine neoplasms: a population-based study in the Netherlands.** *Endosc Int Open* 2022, **10**(7):E940–E951.
34. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA: **The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system.** *Histopathology* 2020, **76**(2):182–188.
35. Agathis AZ, Lopez-May M, Brown C, Divino CM: **Gastric neuroendocrine tumors: A review of pathology and updated roadmap to surgical management.** *World J Clin Oncol* 2025, **16**(9):108748.
36. Dias AR, Azevedo BC, Alban LBV, Yagi OK, Ramos M, Jacob CE, Barchi LC, Ceconello I, Ribeiro U, Jr., Zilberstein B: **Gastric Neuroendocrine Tumor: Review and Update.** *Arq Bras Cir Dig* 2017, **30**(2):150–154.
37. Genc CG, Klümpen HJ, van Oijen MGH, van Eijck CHJ, Nieveen van Dijkum EJM: **A Nationwide Population-Based Study on the Survival of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors in The Netherlands.** *World J Surg* 2018, **42**(2):490–497.
38. Pavel M, Oberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa: **Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Ann Oncol* 2020, **31**(7):844–860.
39. Sonbol MB, Mazza GL, Mi L, Oliver T, Starr J, Gudmundsdottir H, Cleary SP, Hobday T, Halfdanarson TR: **Survival and Incidence Patterns of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Over the Last 2 Decades: A SEER Database Analysis.** *Oncologist* 2022, **27**(7):573–578.
40. Cloyd JM, Poultsides GA: **Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management.** *World J Gastroenterol* 2015, **21**(32):9512–9525.

41. Folkert IW, Hernandez P, Roses RE: **Multidisciplinary management of nonfunctional neuroendocrine tumor of the pancreas.** *World J Gastroenterol* 2016, **22**(11):3105–3116.
42. Choe J, Kim KW, Kim HJ, Kim DW, Kim KP, Hong SM, Ryu JS, Tirumani SH, Krajewski K, Ramaiya N: **What Is New in the 2017 World Health Organization Classification and 8th American Joint Committee on Cancer Staging System for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms?** *Korean J Radiol* 2019, **20**(1):5–17.
43. Inzani F, Petrone G, Rindi G: **The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018, **47**(3):463–470.
44. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Rocken C, Rindi G, Wiedenmann B: **Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.** *Cancer* 2008, **113**(2):256–265.
45. Tang LH, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS: **A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas.** *Am J Surg Pathol* 2016, **40**(9):1192–1202.
46. Sun BL, Ding H, Sun X: **Histopathologic and genetic distinction of well-differentiated grade 3 neuroendocrine tumor versus poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma in high-grade neuroendocrine neoplasms.** *American Journal of Clinical Pathology* 2025, **163**(6):804–814.
47. Lopes JM: **Neuroendocrine neoplasms: a brief overview emphasizing gastroenteropancreatic tumors.** *Autops Case Rep* 2017, **7**(1):1–4.
48. Yang Z: **Differential Diagnosis of High-grade Neuroendocrine Neoplasms in the Digestive System.** *Journal of Clinical and Translational Pathology* 2022, **2**(1):18–22.
49. Strosberg J: **Neuroendocrine tumours of the small intestine.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012, **26**(6):755–773.
50. Shah R, Nalamati SPM: **Neuroendocrine tumors of the colon and rectum.** *Seminars in Colon and Rectal Surgery* 2015, **26**(2):60–63.
51. Assarzaghan N, Montgomery E: **What is New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing.** *Arch Pathol Lab Med* 2021, **145**(6):664–677.
52. Bellizzi AM: **Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you?** *Hum Pathol* 2020, **96**:8–33.
53. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, Papotti M, Cassoni P: **Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why?** *Virchows Arch* 2018, **472**(4):519–531.

54. Assarzadegan N, Montgomery E: **What is New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing.** *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2020, **145**(6):664–677.
55. Sheikh-Ahmad M, Agbarya A, Talisman S, Shalata A, Rabani H, Bejar J, Shefer HK, Samara R, Swaid F, Laniado M *et al*: **Comparison of Mitotic Count and Ki-67 Index in Grading Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Their Association with Metastases.** *Biomedicines* 2025, **13**(10):2445.
56. Basturk O, Yang Z, Tang LH, Hruban RH, Adsay V, McCall CM, Krasinskas AM, Jang KT, Frankel WL, Balci S *et al*: **The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogenous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms.** *Am J Surg Pathol* 2015, **39**(5):683–690.
57. Gheorghişan-Gălăţeanu AA, Ilieşiu A, Lambrescu IM, Țăpoi DA: **The Complex Histopathological and Immunohistochemical Spectrum of Neuroendocrine Tumors-An Overview of the Latest Classifications.** *Int J Mol Sci* 2023, **24**(2).
58. Mariyam M, Alekhya K, Saleem SKA, Pavani M: **Neuroendocrine neoplasms of gastro intestinal tract with special reference to immunohistochemistry markers at a tertiary care hospital.** *IP Journal of Diagnostic Pathology and Oncology* 2024, **9**(1):9–13.
59. Gheorghişan-Gălăţeanu A-A, Ilieşiu A, Lambrescu IM, Țăpoi DA: **The complex histopathological and immunohistochemical spectrum of neuroendocrine tumors—an overview of the latest classifications.** *International Journal of Molecular Sciences* 2023, **24**(2):1418.
60. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C: **TNM. Classification des tumeurs malignes 8e éd Cassini** 2017.
61. Lamarca A, Bartsch DK, Caplin M, Kos-Kudla B, Kjaer A, Partelli S, Rinke A, Janson ET, Thirlwell C, van Velthuysen MF *et al*: **European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours.** *J Neuroendocrinol* 2024, **36**(9):e13423.
62. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M: **Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease.** *Ann Surg Oncol* 2010, **17**(9):2427–2443.
63. Bocchini M, Nicolini F, Severi S, Bongiovanni A, Ibrahim T, Simonetti G, Grassi I, Mazza M: **Biomarkers for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (PanNENs) Management-An Updated Review.** *Front Oncol* 2020, **10**:831.
64. Machado JD, Díaz-Vera J, Domínguez N, Alvarez CM, Pardo MR, Borges R: **Chromogranins A and B as regulators of vesicle cargo and exocytosis.** *Cell Mol Neurobiol* 2010, **30**(8):1181–1187.

65. Helle KB, Metz-Boutigue M-H, Cerra MC, Angelone T: **Chromogranins: from discovery to current times.** *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 2018, **470**(1):143–154.
66. Rossi RE, Lavezzi E, Jaafar S, Cristofolini G, Laffi A, Nappo G, Carrara S, Bertuzzi AF, Uccella S, Repici A *et al*: **Urinary 5-Hydroxyindolacetic Acid Measurements in Patients with Neuroendocrine Tumor-Related Carcinoid Syndrome: State of the Art.** *Cancers (Basel)* 2023, **15**(16).
67. Maroun J, Kocha W, Kvols L, Bjarnason G, Chen E, Germond C, Hanna S, Poitras P, Rayson D, Reid R *et al*: **Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: the gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group.** *Curr Oncol* 2006, **13**(2):67–76.
68. Kulke MH, Mayer RJ: **Carcinoid tumors.** *N Engl J Med* 1999, **340**(11):858–868.
69. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, Dobson R, Prasad V, Pascher A, Denecke T, Tesselaar MET, Panzuto F, Albåge A *et al*: **European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease.** *J Neuroendocrinol* 2022, **34**(7):e13146.
70. Jin C, Sharma AN, Thevakumar B, Majid M, Al Chalaby S, Takahashi N, Tanious A, Arockiam AD, Beri N, Amsterdam EA: **Carcinoid heart disease: pathophysiology, pathology, clinical manifestations, and management.** *Cardiology* 2021, **146**(1):65–73.
71. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, Cuthbertson DJ, Dobson R, Grozinsky-Glasberg S, Steeds RP *et al*: **Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement.** *J Am Coll Cardiol* 2017, **69**(10):1288–1304.
72. Koffas A, Toumpanakis C: **Managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors.** *Ann Endocrinol (Paris)* 2021, **82**(3-4):187–192.
73. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, Pavel M, Klimstra D, Frilling A, Metz DC, Heaney A, Kwekkeboom D, Strosberg J *et al*: **Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease.** *Lancet Oncol* 2015, **16**(9):e435–e446.
74. Tuma. AHGMF: **Pancreatic Neuroendocrine Tumors.** 2025.
75. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, De Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec J-Y, Salazar R, Sauvanet A, Kianmanesh R: **ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes.** *Neuroendocrinology* 2012, **95**(2):98.
76. Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, Gibril F, Jensen RT: **Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature.** *Medicine* 2006, **85**(6):295–330.
77. Bradley EL, 3rd, Galambos JT: **Diagnosis of gastrinoma by the secretin suppression test.** *Surg Gynecol Obstet* 1976, **143**(5):784–788.
78. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ: **Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine**

- Society Clinical Practice Guideline.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009, **94**(3):709–728.
79. Eisenhofer G, Huynh TT, Hiroi M, Pacak K: **Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma.** *Rev Endocr Metab Disord* 2001, **2**(3):297–311.
80. Eisenhofer G, Peitzsch M, Kaden D, Langton K, Mangelis A, Pamporaki C, Masjkur J, Geroula A, Kurlbaum M, Deutschbein T *et al*: **Reference intervals for LC-MS/MS measurements of plasma free, urinary free and urinary acid-hydrolyzed deconjugated normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine.** *Clin Chim Acta* 2019, **490**:46–54.
81. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF, Jr., Endocrine S: **Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline.** *J Clin Endocrinol Metab* 2014, **99**(6):1915–1942.
82. Broecker-Preuss M, Simon D, Fries M, Kornely E, Weber M, Vardarli I, Gilman E, Herrmann K, Görge R: **Update on Calcitonin Screening for Medullary Thyroid Carcinoma and the Results of a Retrospective Analysis of 12,984 Patients with Thyroid Nodules.** *Cancers* 2023, **15**(8):2333.
83. Shah T, Srirajaskanthan R, Bhogal M, Toubanakis C, Meyer T, Noonan A, Witney-Smith C, Amin T, Bhogal P, Sivathasan N *et al*: **Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin-beta as prognostic markers in neuroendocrine tumour patients.** *Br J Cancer* 2008, **99**(1):72–77.
84. Marini F, Giusti F, Tonelli F, Brandi ML: **Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1.** *Int J Mol Sci* 2021, **22**(8).
85. Kamilaris CDC, Stratakis CA: **Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis.** *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019, **10**:339.
86. Weisbrod AB, Kitano M, Thomas F, Williams D, Gulati N, Gesuwan K, Liu Y, Venzon D, Turkbey I, Choyke P *et al*: **Assessment of tumor growth in pancreatic neuroendocrine tumors in von Hippel Lindau syndrome.** *J Am Coll Surg* 2014, **218**(2):163–169.
87. Laks S, van Leeuwen R, Patel D, Keutgen XM, Hammel P, Nilubol N, Links TP, Halfdanarson TR, Daniels AB, Tirosh A *et al*: **Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease.** *Cancer* 2022, **128**(3):435–446.
88. Arif AA, Kim PTW, Melck A, Churg A, Schwartz Z, Stuart HC: **Pancreatic Gastrinoma, Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), Pheochromocytoma, and Hürthle Cell Neoplasm in a Patient with Neurofibromatosis Type 1: A Case Report and Literature Review.** *Am J Case Rep* 2021, **22**:e927761.
89. Baddi FZ, Ahsayen FZ, Ramdani H, Rhazari M, Skiker I, Thouil A, Kouismi H: **A Rare Case of Neuroendocrine Tumor in a Patient With Neurofibromatosis Type 1: Is There Any Association?** *Cureus* 2022, **14**(9):e29621.

90. Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, Berthelsen AK, Mortensen J, Oturai P, Langer SW, Elema DR, Kjaer A: **Head-to-Head Comparison of (64)Cu-DOTATATE and (68)Ga-DOTATOC PET/CT: A Prospective Study of 59 Patients with Neuroendocrine Tumors.** *J Nucl Med* 2017, **58**(3):451–457.
91. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, Graham M, Heaney AP, Herrmann K, Howe JR, Kulke MH, Kunz PL, Mailman J *et al*: **Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors.** *J Nucl Med* 2018, **59**(1):66–74.
92. Faggiano A, Sabourin JC, Ducreux M, Lumbroso J, Duvallard P, Leboulleux S, Dromain C, Colao A, Schlumberger M, Baudin E: **Pulmonary and extrapulmonary poorly differentiated large cell neuroendocrine carcinomas: diagnostic and prognostic features.** *Cancer* 2007, **110**(2):265–274.
93. Yang L, Fan Y, Lu H: **Pulmonary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma.** *Pathology and Oncology Research* 2022, **Volume 28 - 2022.**
94. Hayes AR, Luong TV, Banks J, Shah H, Watkins J, Lim E, Patel A, Grossman AB, Navalkisoor S, Krell D *et al*: **Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH): Prevalence, clinicopathological characteristics and survival outcome in a cohort of 311 patients with well-differentiated lung neuroendocrine tumours.** *J Neuroendocrinol* 2022, **34**(10):e13184.
95. Ramirez R, Cass A, Das S, Low S-W, Mehrad M, Rickman O, Scherer P, Thomas K, Gillaspie E: **A multidisciplinary approach to the work up and management of pulmonary carcinoid tumors and DIPNECH: a narrative review.** *Translational Lung Cancer Research* 2021, **11.**
96. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Rossi RE *et al*: **Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids.** *Annals of Oncology* 2015, **26**(8):1604–1620.
97. Mills EA, DeLucia BP, Wayne CD, Jacobs TH, Besner GE, Narayanan S: **Functional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: An Overview.** *Endocrines* 2025, **6**(3):38.
98. Basturk O, Tang L, Hruban RH, Adsay V, Yang Z, Krasinskas AM, Vakiani E, La Rosa S, Jang KT, Frankel WL *et al*: **Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 44 cases.** *Am J Surg Pathol* 2014, **38**(4):437–447.
99. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch D, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G: **Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (Fp-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs).** *Neuroendocrinology* 2016, **103**(2):153.
100. Minn AH, Kayton M, Lorang D, Hoffmann SC, Harlan DM, Libutti SK, Shalev A: **Insulinomas and expression of an insulin splice variant.** *Lancet* 2004, **363**(9406):363–367.
101. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK: **Insulinoma: pathophysiology, localization and management.** *Future Oncol* 2010, **6**(2):229–237.

102. Guettier JM, Lungu A, Goodling A, Cochran C, Gorden P: **The role of proinsulin and insulin in the diagnosis of insulinoma: a critical evaluation of the Endocrine Society clinical practice guideline.** *J Clin Endocrinol Metab* 2013, **98**(12):4752–4758.
103. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, Kobayashi M, Hanazaki K: **Diagnosis and management of insulinoma.** *World J Gastroenterol* 2013, **19**(6):829–837.
104. Binet Q, Borbath I: **The Zollinger-Ellison Syndrome.** *N Engl J Med* 2022, **387**(18):1699.
105. De Angelis C, Cortegoso Valdivia P, Venezia L, Bruno M, Pellicano R: **Diagnosis and management of Zollinger-Ellison syndrome in 2018.** *Minerva Endocrinol* 2018, **43**(2):212–220.
106. Yalcin S, Sokmensuer C, Esin E: **Glucagonoma.** In: *Neuroendocrine Tumours: Diagnosis and Management.* edn.: Springer; 2024: 265–282.
107. Belei OA, Heredea ER, Boeriu E, Marcovici TM, Cerbu S, Mărginean O, Iacob ER, Iacob D, Motoc AGM, Boia ES: **Verner-Morrison syndrome. Literature review.** *Rom J Morphol Embryol* 2017, **58**(2):371–376.
108. Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, Sampson J, Williams A, Ferguson-Smith MA, Morton N: **Von Hippel-Lindau disease: a genetic study.** *J Med Genet* 1991, **28**(7):443–447.
109. Maher ER, Neumann HP, Richard S: **von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review.** *Eur J Hum Genet* 2011, **19**(6):617–623.
110. Binderup MLM: **von Hippel-Lindau disease: Diagnosis and factors influencing disease outcome.** *Dan Med J* 2018, **65**(3).
111. Weiss BD, Wolters PL, Plotkin SR, Widemann BC, Tonsgard JH, Blakeley J, Allen JC, Schorry E, Korf B, Robison NJ *et al*: **NF106: A Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium Phase II Trial of the MEK Inhibitor Mirdametinib (PD-0325901) in Adolescents and Adults With NF1-Related Plexiform Neurofibromas.** *J Clin Oncol* 2021, **39**(7):797–806.
112. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ: **Neurofibromatosis type 1.** *Nat Rev Dis Primers* 2017, **3**:17004.
113. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, Bissler J, Darling TN, de Vries PJ, Frost MD, Fuchs Z, Gosnell ES, Gupta N *et al*: **Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations.** *Pediatr Neurol* 2021, **123**:50–66.
114. Man A, Di Scipio M, Grewal S, Suk Y, Trinari E, Ejaz R, Whitney R: **The Genetics of Tuberous Sclerosis Complex and Related mTORopathies: Current Understanding and Future Directions.** *Genes* 2024, **15**(3):332.
115. Ebrahimi-Fakhari D, Mann LL, Poryo M, Graf N, von Kries R, Heinrich B, Ebrahimi-Fakhari D, Flotats-Bastardas M, Gortner L, Zemlin M: **Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study.** *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018, **13**(1):117.

116. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P *et al*: **TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system.** *Virchows Arch* 2006, **449**(4):395–401.
117. Rindi G, Petrone G, Inzani F: **25 Years of neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract.** *Endocr Pathol* 2014, **25**(1):59–64.
118. Holmager P, Willemoe GL, Nielsen K, Grondahl V, Klose M, Andreassen M, Langer SW, Hansen CP, Kjaer A, Federspiel BH *et al*: **Neuroendocrine neoplasms of the appendix: Characterization of 335 patients referred to the Copenhagen NET Center of Excellence.** *Eur J Surg Oncol* 2021, **47**(6):1357–1363.
119. Mohamed A, Wu S, Hamid M, Mahipal A, Cjakrabarti S, Bajor D, Selfridge JE, Asa SL: **Management of appendix neuroendocrine neoplasms: insights on the current guidelines.** *Cancers* 2022, **15**(1):295.
120. Kaltsas G, Walter T, Knigge U, Toumpanakis C, Santos AP, Begum N, Pape UF, Volante M, Frilling A, Couvelard A: **European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for appendiceal neuroendocrine tumours (aNET).** *J Neuroendocrinol* 2023, **35**(10):e13332.
121. Pape UF, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, Knigge U, Öberg K, Pavel M, Perren A *et al*: **ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas).** *Neuroendocrinology* 2016, **103**(2):144–152.
122. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, Ruzsniwski P, Sundin A, Weber W, Zheng-Pei Z *et al*: **ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms.** *Neuroendocrinology* 2016, **103**(2):139–143.
123. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, Fazio N, Giammarile F, Hicks RJ, Kjaer A *et al*: **ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging.** *Neuroendocrinology* 2017, **105**(3):212–244.
124. Marušić R, Turk T, Bačun T: **CLINICAL EVALUATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PHEOCHROMOCYTOMA.** *Acta Clin Croat* 2024, **63**(3-4):501–512.
125. Khan SA, Aziz A, Esbhani UA, Masood MQ: **Medullary Thyroid Cancer: An Experience from a Tertiary Care Hospital of a Developing Country.** *Indian J Endocrinol Metab* 2022, **26**(1):68–72.
126. Sakurai A, Imai T, Kikumori T, Horiuchi K, Okamoto T, Uchino S, Kosugi S, Suzuki S, Suyama K, Yamazaki M *et al*: **Thymic neuroendocrine tumour in multiple endocrine neoplasia type 1: female patients are not rare exceptions.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013, **78**(2):248–254.
127. Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, Ling A, Lin FI, Pryma DA, Pacak K: **Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma.** *J Nucl Med* 2021, **62**(8):1033–1042.
128. SEHOULI J, WOOPEN H, PAVEL M, RICHTER R, LAUTERBACH L-K, TAUBE E, DARB-ESFAHANI S, FOTOPOULOU C, PIETZNER K: **Neuroendocrine Neoplasms of the**

- Ovary: A Retrospective Study of the North Eastern German Society of Gynecologic Oncology (NOGGO).** *Anticancer Research* 2016, **36**(3):1003–1009.
129. Zhai L-R, Zhang X-W, Yu T, Jiang Z-D, Huang D-W, Jia Y, Cui M-H: **Primary ovarian carcinoid: Two cases report and review of literature.** *Medicine* 2020, **99**(40):e21109.
130. Walsh NM, Cerroni L: **Merkel cell carcinoma: A review.** *J Cutan Pathol* 2021, **48**(3):411–421.
131. Walczyk J, Sowa-Staszczak A: **Diagnostic imaging of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms with a focus on ultrasound.** *J Ultrason* 2019, **19**(78):228–235.
132. Refardt J, Hofland J, Wild D, Christ E: **New Directions in Imaging Neuroendocrine Neoplasms.** *Curr Oncol Rep* 2021, **23**(12):143.
133. Kim MK: **Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.** *Gut Liver* 2012, **6**(4):405–410.
134. Casey M, Brown A, Romero-Hernandez F, Wang JJ, Ganjouei AA, Tozzi F, Rashidian N, Kirkwood K, Corvera C, Nakakura E *et al*: **National practice patterns in the use of endoscopic ultrasound biopsy for resectable Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Insights into the role of DOTATATE PET/CT in diagnosis.** *Am J Surg* 2024, **235**:115779.
135. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, Pamulaparthi SR, Cashman MD, Estes NC, Pearl RH, Volmar FH, Dillon S, Shekleton MF *et al*: **Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis.** *World J Gastroenterol* 2013, **19**(23):3678–3684.
136. Maxwell JE, Howe JR: **Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician.** *Int J Endocr Oncol* 2015, **2**(2):159–168.
137. Ronot M, Cuccioli F, Dioguardi Burgio M, Vullierme MP, Hentic O, Ruszniewski P, d'Assignies G, Vilgrain V: **Neuroendocrine liver metastases: Vascular patterns on triple-phase MDCT are indicative of primary tumour location.** *Eur J Radiol* 2017, **89**:156–162.
138. Poltorak-Szymczak G, Budlewski T, Furmanek MI, Wierzba W, Sklinda K, Walecki J, Mruk B: **Radiological Imaging of Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors. The Review of Current Literature Emphasizing the Diagnostic Value of Chosen Imaging Methods.** *Front Oncol* 2021, **11**:670233.
139. Asmundo L, Rizzetto F, Blake M, Anderson M, Mojtahed A, Bradley W, Shenoy-Bhangle A, Fernandez-del Castillo C, Qadan M, Ferrone C *et al*: **Advancements in Neuroendocrine Neoplasms: Imaging and Future Frontiers.** *Journal of Clinical Medicine* 2024, **13**(11):3281.
140. Galgano SJ, Iravani A, Bodei L, El-Haddad G, Hofman MS, Kong G: **Imaging of Neuroendocrine Neoplasms: Monitoring Treatment Response-AJR Expert Panel Narrative Review.** *AJR Am J Roentgenol* 2022, **218**(5):767–780.
141. Nadim B, Boyko A, Kavanaugh M, Prabhu R, Auer B, Shah H: **Neuroendocrine Neoplasms: A Primer on Imaging and Nonsurgical Therapies.** *Roentgen Ray Review* 2025, **1**(1):e2401022.

142. Putzer D, Gabriel M, Henninger B, Kendler D, Uprimny C, Dobrozemsky G, Decristoforo C, Bale RJ, Jaschke W, Virgolini JJ: **Bone Metastases in Patients with Neuroendocrine Tumor: <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Octreotide PET in Comparison to CT and Bone Scintigraphy.** *Journal of Nuclear Medicine* 2009, **50**(8):1214–1221.
143. Hesami M, Blake M, Anderson MA, Asmundo L, Kilcoyne A, Najmi Z, Caravan PD, Catana C, Czawlytko C, Abdar Esfahani S *et al*: **Diagnostic Anatomic Imaging for Neuroendocrine Neoplasms: Maximizing Strengths and Mitigating Weaknesses.** *J Comput Assist Tomogr* 2024, **48**(4):521–532.
144. Baghdadi A, Ghadimi M, Mirpour S, Hazhirkarzar B, Motaghi M, Pawlik TM, Kamel IR: **Imaging neuroendocrine tumors: Characterizing the spectrum of radiographic findings.** *Surg Oncol* 2021, **37**:101529.
145. Liu F, Wang M, Li H: **Role of perfusion parameters on DCE-MRI and ADC values on DWMRI for invasive ductal carcinoma at 3.0 Tesla.** *World J Surg Oncol* 2018, **16**(1):239.
146. Liapi E, Geschwind J-F, Vossen JA, Buijs M, Georgiades CS, Bluemke DA, Kamel IR: **Functional MRI Evaluation of Tumor Response in Patients with Neuroendocrine Hepatic Metastasis Treated with Transcatheter Arterial Chemoembolization.** *American Journal of Roentgenology* 2008, **190**(1):67–73.
147. Ramachandran A, Madhusudhan KS: **Advances in the imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms.** *World J Gastroenterol* 2022, **28**(26):3008–3026.
148. Ota Y, Liao E, Capizzano AA, Kurokawa R, Bapuraj JR, Syed F, Baba A, Moritani T, Srinivasan A: **Diagnostic Role of Diffusion-Weighted and Dynamic Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging in Paragangliomas and Schwannomas in the Head and Neck.** *American Journal of Neuroradiology* 2021, **42**(10):1839–1846.
149. Barnes J, Johnson SJ, French JJ: **Correlation of Ki-67 indices from biopsy and resection specimens of neuroendocrine tumours.** *Ann R Coll Surg Engl* 2017, **99**(3):193–197.
150. Pyo JS, Kim NY, Min KW, Oh IH, Lim DH, Son BK: **Diagnostic Accuracy of ki-67 Labeling Index in Endoscopic Ultrasonography-Fine-Needle Aspiration Cytology and Biopsy of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms.** *Diagnostics (Basel)* 2023, **13**(17).
151. Di Leo M, Poliani L, Rahal D, Auriemma F, Anderloni A, Ridolfi C, Spaggiari P, Capretti G, Di Tommaso L, Preatoni P *et al*: **Pancreatic Neuroendocrine Tumours: The Role of Endoscopic Ultrasound Biopsy in Diagnosis and Grading Based on the WHO 2017 Classification.** *Digestive Diseases* 2019, **37**(4):325–333.
152. Ljungberg M, Pretorius PH: **SPECT/CT: an update on technological developments and clinical applications.** *Br J Radiol* 2018, **91**(1081):20160402.
153. Pepe G, Moncayo R, Bombardieri E, Chiti A: **Somatostatin receptor SPECT.** *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2012, **39**(Suppl 1):41–51.
154. Ritt P: **Recent Developments in SPECT/CT.** *Semin Nucl Med* 2022, **52**(3):276–285.

155. Ritt P, Kuwert T: **Quantitative SPECT/CT-Technique and Clinical Applications.** *Recent Results Cancer Res* 2020, **216**:565–590.
156. Buck AK, Nekolla S, Ziegler S, Beer A, Krause BJ, Herrmann K, Scheidhauer K, Wester H-J, Rummey EJ, Schwaiger M *et al*: **SPECT/CT.** *Journal of Nuclear Medicine* 2008, **49**(8):1305–1319.
157. Lazaro D: **Validation de la plate-forme de simulation GATE en Tomographie d'Emission Monophotonique et application au développement d'un algorithme de reconstruction 3D complète.** 2003.
158. Saha GB: **Basics of PET imaging: physics, chemistry, and regulations:** Springer; 2005.
159. Basu S, Kwee TC, Surti S, Akin EA, Yoo D, Alavi A: **Fundamentals of PET and PET/CT imaging.** *Ann N Y Acad Sci* 2011, **1228**(1):1–18.
160. Christensen AN: **PET and PET/CT Physics.** In: *PET/CT Atlas on Quality Control and Image Artefacts.* edn.: International Atomic Energy Agency; 2014: 10–27.
161. Pichler V, Berroterán-Infante N, Philippe C, Vranka C, Klebermass E-M, Balber T, Pfaff S, Nics L, Mitterhauser M, Wadsak W: **An Overview of PET Radiochemistry, Part 1: The Covalent Labels <sup>18</sup>F, <sup>11</sup>C, and <sup>13</sup>N.** *Journal of Nuclear Medicine* 2018, **59**(9):1350–1354.
162. Basu S, Hess S, Nielsen Braad PE, Olsen BB, Inglev S, Hoilund-Carlsen PF: **The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging.** *PET Clin* 2014, **9**(4):355–370, v.
163. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA *et al*: **FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015, **42**(2):328–354.
164. Calabria F, Leporace M, Tavolaro R, Bagnato A: **Radiopharmaceuticals.** *Radiology-Nuclear Medicine Diagnostic Imaging: A Correlative Approach* 2023:133–162.
165. McDougald WA, Mannheim JG: **Understanding the importance of quality control and quality assurance in preclinical PET/CT imaging.** *EJNMMI Phys* 2022, **9**(1):77.
166. **Quality assurance of radiopharmaceuticals. Radiopharmacy and Quality Control Pharmacists Subcommittees of the Regional Pharmaceutical Officers Committee.** *Nucl Med Commun* 1994, **15**(11):886–889.
167. Becker J, Schwarzenbock SM, Krause BJ: **FDG PET Hybrid Imaging.** *Recent Results Cancer Res* 2020, **216**:625–667.
168. Montravers F, Kerrou K, Grahek D, Zerbib E, Mabile L, Younsi N, Petegnief Y, De Beco V, Colombet-Lamau C, Talbot JN: **[Value of <sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography in digestive cancerology].** *Presse Med* 2002, **31**(33):1560–1568.
169. Yakemchuk VN, Jager PL, Chirakal R, Reid R, Major P, Gulenchyn KY: **PET/CT using (1)(8)F-FDOPA provides improved staging of carcinoid tumor patients in a Canadian setting.** *Nucl Med Commun* 2012, **33**(3):322–330.

170. Santhanam P, Taieb D: **Role of (18) F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014, **81**(6):789–798.
171. De Rycke O, Perrier M, Ouvrard É, Mennetrey C, Lachachi C, Bando-Delaunay A, Morland D, Goichot B, Taieb D, Walter T *et al*: **High Tumor Uptake on (18)F-FDOPA PET/CT Indicates Poor Prognosis in Patients with Metastatic Midgut Neuroendocrine Tumors: A Study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines and ENDOCAN-RENATEN Network.** *J Nucl Med* 2023, **64**(11):1699–1705.
172. Becherer A, Szabo M, Karanikas G, Wunderbaldinger P, Angelberger P, Raderer M, Kurtaran A, Dudczak R, Kletter K: **Imaging of advanced neuroendocrine tumors with (18)F-FDOPA PET.** *J Nucl Med* 2004, **45**(7):1161–1167.
173. Ouvrard E, Chevalier E, Addeo P, Sahakian N, Detour J, Goichot B, Bachellier P, Karcher G, Taieb D, Imperiale A: **Intraindividual comparison of (18) F-FDOPA and (68) Ga-DOTATOC PET/CT detection rate for metastatic assessment in patients with ileal neuroendocrine tumours.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021, **94**(1):66–73.
174. Lewington V, Lambert B, Poetschger U, Sever ZB, Giammarile F, McEwan AJB, Castellani R, Lynch T, Shulkin B, Drobnics M *et al*: **(123)I-mIBG scintigraphy in neuroblastoma: development of a SIOPEN semi-quantitative reporting method by an international panel.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017, **44**(2):234–241.
175. Milardovic R, Corssmit EP, Stokkel M: **Value of 123I-MIBG Scintigraphy in Paraganglioma.** *Neuroendocrinology* 2010, **91**(1):94–100.
176. Qiu Z-L, Saito S, Kayano D, Wakabayashi H, Kinuya S: **Comparison of the detecting capability between 123I-mIBG and post-therapeutic 131I-mIBG scintigraphy for curie scoring in patients with neuroblastoma after chemotherapy.** *Annals of Nuclear Medicine* 2021, **35**(6):649–661.
177. Schaefer N: **131I-MIBG Scintigraphy.** In: *Encyclopedia of Pathology.* edn. Edited by van Krieken JHJM. Cham: Springer International Publishing; 2021: 1–3.
178. Koopmans KP, Neels ON, Kema IP, Elsinga PH, Links TP, de Vries EG, Jager PL: **Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results.** *Crit Rev Oncol Hematol* 2009, **71**(3):199–213.
179. de Jong M, Breeman WA, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP: **Tumor imaging and therapy using radiolabeled somatostatin analogues.** *Acc Chem Res* 2009, **42**(7):873–880.
180. Bauckneht M, Albano D, Annunziata S, Santo G, Guglielmo P, Frantellizzi V, Branca A, Ferrari C, Vento A, Mirabile A *et al*: **Somatostatin Receptor PET/CT Imaging for the Detection and Staging of Pancreatic NET: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Diagnostics (Basel)* 2020, **10**(8).
181. Yamada Y, Reisine T, Law SF, Ihara Y, Kubota A, Kagimoto S, Seino M, Seino Y, Bell GI, Seino S: **Somatostatin receptors, an expanding gene family: cloning and functional characterization of human SSTR3, a protein coupled to adenylyl cyclase.** *Mol Endocrinol* 1992, **6**(12):2136–2142.

182. Ambrosini V, Zanoni L, Filice A, Lamberti G, Argalia G, Fortunati E, Campana D, Versari A, Fanti S: **Radiolabeled Somatostatin Analogues for Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors.** *Cancers (Basel)* 2022, **14**(4).
183. Chen S, Teng X, Zheng S: **Molecular basis for the selective G protein signaling of somatostatin receptors.** *Nat Chem Biol* 2023, **19**(2):133–140.
184. Kubota A, Yamada Y, Kagimoto S, Shimatsu A, Imamura M, Tsuda K, Imura H, Seino S, Seino Y: **Identification of somatostatin receptor subtypes and an implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201-995 in treatment of human endocrine tumors.** *J Clin Invest* 1994, **93**(3):1321–1325.
185. Patel YC, Greenwood MT, Panetta R, Demchyshyn L, Niznik H, Srikant CB: **The somatostatin receptor family.** *Life Sci* 1995, **57**(13):1249–1265.
186. Günther T, Tulipano G, Dournaud P, Bousquet C, Csaba Z, Kreienkamp HJ, Lupp A, Korbonits M, Castaño JP, Wester HJ *et al*: **International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CV. Somatostatin Receptors: Structure, Function, Ligands, and New Nomenclature.** *Pharmacol Rev* 2018, **70**(4):763–835.
187. Melhorn P, Mazal P, Wolff L, Kretschmer-Chott E, Raderer M, Kiesewetter B: **From biology to clinical practice: antiproliferative effects of somatostatin analogs in neuroendocrine neoplasms.** *Ther Adv Med Oncol* 2024, **16**:17588359241240316.
188. Koch BD, Schonbrunn A: **The somatostatin receptor is directly coupled to adenylate cyclase in GH4C1 pituitary cell membranes.** *Endocrinology* 1984, **114**(5):1784–1790.
189. Refardt J, Hofland J, Kwadwo A, Nicolas GP, Rottenburger C, Fani M, Wild D, Christ E: **Theranostics in neuroendocrine tumors: an overview of current approaches and future challenges.** *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2021, **22**(3):581–594.
190. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedlackova E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L *et al*: **Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors.** *N Engl J Med* 2014, **371**(3):224–233.
191. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M *et al*: **Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(28):4656–4663.
192. Pellegrino S, Panico M, Bologna R, Morra R, Servetto A, Bianco R, Del Vecchio S, Fonti R: **Texture Analysis of 68Ga-DOTATOC PET/CT Images for the Prediction of Outcome in Patients with Neuroendocrine Tumors.** *Biomedicines* 2025, **13**(6):1286.
193. Aslan M, Bıçakçioğlu P, Aydoğdu K, Gülhan SŞE, Demiröz ŞM, Kutlay C, Fındık G: **Comparison of 18F-FDG and 68Ga-DOTATATE PET/CT in surgically treated lung carcinoid tumors.** *Journal of Pulmonology and Intensive Care* 2024, **2**(4):77–80.

194. Adnan A, Basu S: **Somatostatin Receptor Targeted PET-CT and Its Role in the Management and Theranostics of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms.** *Diagnostics (Basel)* 2023, **13**(13).
195. Hayes AR, Crawford A, Al Riyami K, Tang C, Bomanji J, Baldeweg SE, Wild D, Morganstein D, Harry A, Grozinsky-Glasberg S *et al*: **Metastatic Medullary Thyroid Cancer: The Role of 68Gallium-DOTA-Somatostatin Analogue PET/CT and Peptide Receptor Radionuclide Therapy.** *J Clin Endocrinol Metab* 2021, **106**(12):e4903–e4916.
196. Al-Toubah T, Montilla-Soler J, El-Haddad G, Haider M, Strosberg J: **Somatostatin Receptor Expression in Lung Neuroendocrine Tumors: An Analysis of DOTATATE PET Scans.** *Journal of Nuclear Medicine* 2023, **64**(12):1895–1898.
197. Vucina J: **Elution efficiency of Mo-99/Tc-99m generators.** *Phys Chem Technol* 2001, **2**:125–130.
198. Castronovo FP, Jr.: **Technetium-99m: basic nuclear physics and chemical properties.** *Am J Hosp Pharm* 1975, **32**(5):480–488.
199. Verbeek P: **Report on molybdenum-99 production for nuclear medicine 2010–2020.** *AIPES Report, November* 2008.
200. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Van Hagen PM, van Eijck CH, Oei HY, Lamberts SW: **111In-octreotide scintigraphy in oncology.** *Metabolism* 1992, **41**(9 Suppl 2):83–86.
201. Moriguchi-Jeckel CM, Madke RR, Radaelli G, Viana A, Nabinger P, Fernandes B, Gössling G, Berdichevski EH, Vilas E, Giacomazzi J *et al*: **Clinical validation and diagnostic accuracy of (99m)Tc-EDDA/HYNIC-TOC compared to (111)In-DTPA-octreotide in patients with neuroendocrine tumours: the LACOG 0214 study.** *Ecancermedicalscience* 2023, **17**:1582.
202. Horng A, Ingenerf M, Berger F, Steffinger D, Rubenthaler J, Zacherl M, Wenter V, Ricke J, Schmid-Tannwald C: **Synchronous neuroendocrine liver metastases in comparison to primary pancreatic neuroendocrine tumors on MRI and SSR-PET/CT.** *Front Oncol* 2024, **14**:1352538.
203. Rini JN, Keir G, Caravella C, Goenka A, Franceschi AM: **Somatostatin Receptor–PET/CT/MRI of Head and Neck Neuroendocrine Tumors.** *American Journal of Neuroradiology* 2023, **44**(8):959–966.
204. Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, Berthelsen AK, Mortensen J, Oturai P, Langer SW, Elema DR, Kjaer A: **Head-to-head comparison of 64Cu-DOTATATE and 68Ga-DOTATOC PET/CT: a prospective study of 59 patients with neuroendocrine tumors.** *Journal of Nuclear Medicine* 2017, **58**(3):451–457.
205. Garai I, Barna S, Nagy G, Forgacs A: **Limitations and pitfalls of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy.** *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2016, **19**(2):93–98.
206. Gherghe M, Lazăr AM, Stanciu AE, Mutuleanu M-D, Sterea M-C, Petroiu C, Galesş LN: **The New Radiolabeled Peptide 99mTcEDDA/HYNIC-TOC: Is It a Feasible Choice for Diagnosing Gastroenteropancreatic NETs?** *Cancers* 2022, **14**(11):2725.

207. Liepe K, Becker A: **(99m)Tc-Hynic-TOC imaging in the diagnostic of neuroendocrine tumors.** *World J Nucl Med* 2018, **17**(3):151–156.
208. Decristoforo C, Melendez-Alafort L, Sosabowski JK, Mather SJ: **99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotide for imaging somatostatin-receptor-positive tumors: preclinical evaluation and comparison with 111In-octreotide.** *J Nucl Med* 2000, **41**(6):1114–1119.
209. Ljungberg M, Pretorius PH: **SPECT/CT: an update on technological developments and clinical applications.** *The British journal of radiology* 2018, **91**(1081):20160402.
210. Trogrlic M, Težak S: **Incremental value of 99mTc-HYNICTOC SPECT/CT over whole-body planar scintigraphy and SPECT in patients with neuroendocrine tumours.** *Nuklearmedizin-NuclearMedicine* 2017, **56**(03):97–107.
211. Chen H, Li Y, Gao X, Shen X: **Clinical value of 99mTc-HYNIC-TOC SPECT/CT for the diagnosis primary small cell neuroendocrine carcinomas of the nasal cavity and paranasal sinuses.** *Clinical Imaging* 2018, **52**:365–369.
212. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW: **Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms.** *Endocr Rev* 2020, **41**(2):371–403.
213. Sultana Q, Kar J, Verma A, Sanghvi S, Kaka N, Patel N, Sethi Y, Chopra H, Kamal MA, Greig NH: **A Comprehensive Review on Neuroendocrine Neoplasms: Presentation, Pathophysiology and Management.** *J Clin Med* 2023, **12**(15).
214. Cutler CS, Bailey E, Kumar V, Schwarz SW, Bom HS, Hatazawa J, Paez D, Orellana P, Louw L, Mut F *et al*: **Global Issues of Radiopharmaceutical Access and Availability: A Nuclear Medicine Global Initiative Project.** *J Nucl Med* 2021, **62**(3):422–430.
215. Jann H, Krieg S, Krieg A, Eschrich J, Luedde T, Kostev K, Loosen S, Roderburg C: **Analyses of sex-based clinicopathological differences among patients with gastrointestinal neuroendocrine neoplasms in Europe.** *J Cancer Res Clin Oncol* 2023, **149**(10):7557–7563.
216. White BE, Russell B, Remmers S, Rous B, Chandrakumaran K, Wong KF, Van Hemelrijck M, Srirajaskanthan R, Ramage JK: **Sex Differences in Survival from Neuroendocrine Neoplasia in England 2012–2018: A Retrospective, Population-Based Study.** *Cancers* 2023, **15**(6):1863.
217. Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T, Goldstein G, Pavel M, Öberg K, Leyden J: **Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs.** *J Glob Oncol* 2017, **3**(1):43–53.
218. Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D, Louvet C, Pillon D, Cadiot G, Borson-Chazot F, Aparicio T, Ducreux M, Lecomte T *et al*: **Thirteen-Month Registration of Patients with Gastroenteropancreatic Endocrine Tumours in France.** *Neuroendocrinology* 2008, **89**:217–222.
219. Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, Shah C, Graham MM, Lee P, Delbeke D, Walker RC: **68Ga-DOTATATE Compared with 111In-DTPA-Octreotide and Conventional**

- Imaging for Pulmonary and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *J Nucl Med* 2016, **57**(6):872–878.
220. Massironi S, Gallo C, Coltro L, Dell'Anna G, Preatoni P, Danese S: **Clinical and biological heterogeneity of Grade 2 digestive neuroendocrine neoplasms: prognostic significance of the 10% Ki-67 index cutoff and implications for treatment strategies. A longitudinal study.** *J Endocrinol Invest* 2025, **48**(6):1483–1493.
221. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S: **Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes.** *Cancer* 2015, **121**(4):589–597.
222. von Hessert-Vaudoncourt C, Maasberg S, Begum N, Rinke A, Pöppel T, Sipos B, Grohe C, Fottner C, Stintzing S, Grabowski P: **Clinical characteristics and treatment patterns of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia in Germany receiving peptide receptor radionuclide therapy: A real-world data registry-based study.** *Medicine (Baltimore)* 2025, **104**(11):e41853.
223. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape UF *et al*: **ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site.** *Neuroendocrinology* 2016, **103**(2):172–185.
224. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD: **Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012, **26**(6):691–703.
225. Krenning EP, Bakker WH, Kooij PP, Breeman WA, Oei HY, de Jong M, Reubi JC, Visser TJ, Bruns C, Kwekkeboom DJ *et al*: **Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111-DTPA-D-Phe-1-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with iodine-123-Tyr-3-octreotide.** *J Nucl Med* 1992, **33**(5):652–658.
226. Bodei L, Sundin A, Kidd M, Prasad V, Modlin IM: **The status of neuroendocrine tumor imaging: from darkness to light?** *Neuroendocrinology* 2015, **101**(1):1–17.
227. Sok C, Ajay PS, Tsagkalidis V, Kooby DA, Shah MM: **Management of Gastric Neuroendocrine Tumors: A Review.** *Ann Surg Oncol* 2024, **31**(3):1509–1518.
228. Man D, Wu J, Shen Z, Zhu X: **Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis.** *Cancer Manag Res* 2018, **10**:5629–5638.
229. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, Kebebew E, Untch BR, Wang YZ, Law CH, Liu EH, Kim MK, Menda Y *et al*: **The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society.** *Pancreas* 2017, **46**(6):715–731.
230. Hellman P, Lundstrom T, Ohrvall U, Eriksson B, Skogseid B, Oberg K, Tiensuu Janson E, Akerstrom G: **Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases.** *World J Surg* 2002, **26**(8):991–997.
231. Norlen O, Stalberg P, Oberg K, Eriksson J, Hedberg J, Hessman O, Janson ET, Hellman P, Akerstrom G: **Long-term results of surgery for small intestinal**

- neuroendocrine tumors at a tertiary referral center. *World J Surg* 2012, **36**(6):1419–1431.
232. Capdevila J, Hernando J, Perez-Hoyos S, Roman-Gonzalez A, Grande E: **Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Active Treatment with Placebo in Metastatic Neuroendocrine Tumors.** *Oncologist* 2019, **24**(12):e1315–e1320.
233. Caplin ME, Pavel M, Phan AT, Ćwikła JB, Sedláčková E, Thanh XT, Wolin EM, Ruszniewski P: **Lanreotide autogel/depot in advanced enteropancreatic neuroendocrine tumours: final results of the CLARINET open-label extension study.** *Endocrine* 2021, **71**(2):502–513.
234. Liu F, Panagiotakos D: **Real-world data: a brief review of the methods, applications, challenges and opportunities.** *BMC Med Res Methodol* 2022, **22**(1):287.
235. Cloyd JM, Wiseman JT, Pawlik TM: **Surgical management of pancreatic neuroendocrine liver metastases.** *J Gastrointest Oncol* 2020, **11**(3):590–600.
236. Lesurtel M, Nagorney DM, Mazzaferro V, Jensen RT, Poston GJ: **When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations.** *HPB (Oxford)* 2015, **17**(1):17–22.
237. Frilling A, Clift AK: **Surgical Approaches to the Management of Neuroendocrine Liver Metastases.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018, **47**(3):627–643.
238. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, Celinksi SA, Kooby DA, Staley CA, Stokes JB *et al*: **Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis.** *Ann Surg Oncol* 2010, **17**(12):3129–3136.
239. Reilly C, Gemmell AJ, McLaughlin IM, Fleming R, Reed N, McIntosh D, Nicol A: **Characterisation of 99mTc EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) physiological and neuroendocrine tumour uptake using SPECT/CT standardised uptake values: initial experience.** *Nucl Med Commun* 2021, **42**(8):935–939.
240. Hope TA, Allen-Auerbach M, Bodei L, Calais J, Dahlbom M, Dunnwald LK, Graham MM, Jacene HA, Heath CL, Mittra ES: **SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for SSTR PET: imaging neuroendocrine tumors.** *Journal of Nuclear Medicine* 2023, **64**(2):204–210.
241. Boutin M, Mathews A, Badesha J, Paul A, Safro M, Gill S, Stuart HC, Schaeffer D, Farnell D, Loree JM: **Well-Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors: Characteristics, Treatments, and Outcomes From a Population-Based Study.** *Pancreas* 2022, **51**(7):756–762.
242. Ebner R, Sheikh GT, Brendel M, Ricke J, Cyran CC: **ESR Essentials: role of PET/CT in neuroendocrine tumors-practice recommendations by the European Society for Hybrid, Molecular and Translational Imaging.** *Eur Radiol* 2025, **35**(4):1903–1912.
243. Pellat A, Coriat R: **Well Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors of the Digestive Tract: A Narrative Review.** *J Clin Med* 2020, **9**(6).

244. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, Skoura E, Naik K, Maragkoudakis E, Mohmaduvash M, Al-Harbi M, Belda M, Caplin ME *et al*: **Comparison of the Impact of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors.** *Journal of Nuclear Medicine* 2017, **58**(1):91–96.
245. Saponjski J, Macut D, Petrovic N, Ognjanovic S, Popovic B, Bukumiric Z, Sobić Saranović D: **Diagnostic and prognostic value of <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd scintigraphy and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in a single-center cohort of neuroendocrine tumors.** *Archives of Medical Science* 2023, **19**(6):1753–1759.
246. Andreasi V, Partelli S, Muffatti F, Manzoni MF, Capurso G, Falconi M: **Update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors.** *Dig Liver Dis* 2021, **53**(2):171–182.
247. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W, Donnemiller E, Riccabona G, Moncayo R: **99mTc-EDDA/HYNIC-TOC: a new 99mTc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and inpatient comparison with 111In-labelled octreotide derivatives.** *Eur J Nucl Med* 2000, **27**(9):1318–1325.
248. Bombardieri E, Coliva A, Maccauro M, Seregini E, Orunesu E, Chiti A, Lucignani G: **Imaging of neuroendocrine tumours with gamma-emitting radiopharmaceuticals.** *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010, **54**(1):3–15.
249. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, Maffioli L, Moncayo R, Mortelmans L, Reske SN: **111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003, **30**(12):BP140–147.
250. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, Ulmer H, Watfah Rychlinski C, Mather SJ, Moncayo R: **An inpatient comparison of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC with 111In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors.** *J Nucl Med* 2003, **44**(5):708–716.
251. Sorbye H, Grande E, Pavel M, Tesselaar M, Fazio N, Reed NS, Knigge U, Christ E, Ambrosini V, Couvelard A *et al*: **European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma.** *J Neuroendocrinol* 2023, **35**(3):e13249.
252. Ben Ghachem T, Ben Hamida O, Yeddes I, Meddeb I, Slim I, Mhiri A: **SPECT CT avec 99mTc-Tektrotyd dans les tumeurs neuroendocrines.** *Annales d'Endocrinologie* 2023, **84**(1):172–173.
253. Artiko V, Afgan A, Petrović J, Radović B, Petrović N, Vlajković M, Šobić-Šaranović D, Obradović V: **Evaluation of neuroendocrine tumors with 99mTc-EDDA/HYNIC TOC.** *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2016, **19**(2):99–103.
254. Ambrosini V, Zanoni L, Filice A, Lamberti G, Argalia G, Fortunati E, Campana D, Versari A, Fanti S: **Radiolabeled Somatostatin Analogues for Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors.** *Cancers (Basel)* 2022, **14**(4):1055.
255. Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM, van Velthuysen MF, Schrader J, Begum N, Sundin A, Falconi M, O'Toole D: **European Neuroendocrine Tumor Society**

- (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3. *J Neuroendocrinol* 2023, 35(8):e13306.**
256. Agrawal K, Esmail AA, Gnanasegaran G, Navalkisoor S, Mittal BR, Fogelman I: **Pitfalls and Limitations of Radionuclide Imaging in Endocrinology.** *Semin Nucl Med* 2015, **45**(5):440–457.
257. Inaba Y, Hijioka S, Iwama I, Asai T, Miyamura H, Chatani S, Hasegawa T, Murata S, Kato M, Sato Y *et al*: **Clinical usefulness of Somatostatin Receptor Scintigraphy in the Diagnosis of Neuroendocrine Neoplasms.** *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2022, **10**(1):1–13.
258. Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, Silberstein EB, Krenning EP, Lang O, Donohoe KJ: **Procedure Guideline for Somatostatin Receptor Scintigraphy with <sup>111</sup>In-Pentetreotide.** *Journal of Nuclear Medicine* 2001, **42**(7):1134–1138.
259. Gotthardt M, Dirkmorfeld LM, Wied MU, Rinke A, Béhé MP, Schlieck A, Höffken H, Alfke H, Joseph K, Klose KJ *et al*: **Influence of somatostatin receptor scintigraphy and CT/MRI on the clinical management of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors: an analysis in 188 patients.** *Digestion* 2003, **68**(2-3):80–85.
260. van Essen M, Sundin A, Krenning EP, Kwekkeboom DJ: **Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy.** *Nat Rev Endocrinol* 2014, **10**(2):102–114.
261. Lee L, Ito T, Jensen RT: **Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies.** *Expert Rev Anticancer Ther* 2018, **18**(9):837–860.
262. Dromain C, Deandreis D, Scoazec JY, Goere D, Ducreux M, Baudin E, Tselikas L: **Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas.** *Diagn Interv Imaging* 2016, **97**(12):1241–1257.
263. Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A, Kondapaneni S, Dasyam A, Tammiseti VS, Salman U, Nazarullah A, Katabathina VS: **Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: 2020 Update on Pathologic and Imaging Findings and Classification.** *Radiographics* 2020, **40**(5):1240–1262.
264. Lee DW, Kim MK, Kim HG: **Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors.** *Clin Endosc* 2017, **50**(6):537–545.
265. Scherübl H, Bäder M, Fett U, Hamm B, Schmidt-Gayk H, Koppenhagen K, Dop F-J, Riecken E-O, Wiedenmann B: **Somatostatin-receptor imaging of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors.** *Gastroenterology* 1993, **105**(6):1705–1709.
266. Hope TA, Allen-Auerbach M, Bodei L, Calais J, Dahlbom M, Dunnwald LK, Graham MM, Jacene HA, Heath CL, Mittra ES *et al*: **SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for SSTR PET: Imaging Neuroendocrine Tumors.** *Journal of Nuclear Medicine* 2023, **64**(2):204–210.
267. Muzahir S GE: **Molecular Imaging and Therapy of Neuroendocrine Tumors. . Exon Publications; 2023 Nov 8 2023, Chapter 8.**

268. Iravani A, Parihar AS, Akhurst T, Hicks RJ: **Molecular imaging phenotyping for selecting and monitoring radioligand therapy of neuroendocrine neoplasms.** *Cancer Imaging* 2022, **22**(1):25.
269. Kendi AT, Halfdanarson TR, Packard A, Dundar A, Subramaniam RM: **Therapy With (177)Lu-DOTATATE: Clinical Implementation and Impact on Care of Patients With Neuroendocrine Tumors.** *AJR Am J Roentgenol* 2019, **213**(2):309–317.
270. Ramirez RA, Eng C: **The developing role of theranostics in NETs.** *Lancet* 2024, **403**(10446):2759–2761.
271. Artiko V, Afgan A, Petrović J, Radović B, Petrović N, Vlajković M, Šobić-Šaranović D, Obradović V: **Evaluation of neuroendocrine tumors with 99mTc-EDDA/HYNIC TOC.** *Nuclear Medicine Review* 2016, **19**(2):99–103.
272. Israfilbayli F, Naik S: **Metastatic neuroendocrine malignancy presenting as Sister Mary Joseph's nodule.** *Gynecological Surgery* 2008, **6**(1):83–85.
273. Kwekkeboom DJ, Krenning EP: **Somatostatin receptor imaging.** *Seminars in Nuclear Medicine* 2002, **32**(2):84–91.
274. Ezziddin S, Khalaf F, Vanezi M, Haslerud T, Mayer K, Al Zreiqat A, Willinek W, Biersack HJ, Sabet A: **Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate in advanced grade 1/2 pancreatic neuroendocrine tumours.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014, **41**(5):925–933.
275. Parisella M, D'Alessandria C, van de Bossche B, Chianelli M, Ronga G, Papini E, Mikolajczak R, Letizia C, De Toma G, Veneziani A *et al*: **99mTc-EDDA/HYNIC-TOC in the management of medullary thyroid carcinoma.** *Cancer Biother Radiopharm* 2004, **19**(2):211–217.
276. Jacobsson H, Sandqvist P, Jonsson C, Jussing E, Grybäck P: **Normal Uptake of Ga-68-DOTA-TOC by the Pancreas Uncinate Process Mimicking Malignancy at Somatostatin Receptor PET.** *Clinical nuclear medicine* 2012, **37**:362–365.
277. Treglia G: **Prevalence of physiological uptake in the pancreas on somatostatin receptor-based PET/CT: a systematic review and a meta-analysis.** 2021.
278. de la Cueva L, Lloro P, Sangrós MJ, López Vélez L, Navarro P, Sarria L, Álvarez S, Abós D: **Physiological expression of pancreatic somatostatin receptors in 99mTc-HYNIC-TOC scintigraphy.** *Clinical and Translational Oncology* 2017, **19**(7):915–920.
279. Boughdad S, Meyer M, Prior JO, Fernandes V, Allenbach G, Kamani C, Jreige M, Albano D, Bertagna F, Nicod-Lalonde M *et al*: **Prevalence of physiological uptake in the pancreas on somatostatin receptor-based PET/CT: a systematic review and a meta-analysis.** *Clinical and Translational Imaging* 2021, **9**(4):353–360.
280. Jallet L, Othmani W, Perrier M, Morland D: **Determinants of the uptake of the uncinate process of pancreas in 68Ga-DOTATOC PET/CT: a retrospective study.** *Endocrine* 2024, **85**(1):392–397.
281. Bohuslavizki KH, Brenner W, Braunsdorf WE, Behnke A, Tinnemeyer S, Hugo HH, Jahn N, Wolf H, Sippel C, Clausen M *et al*: **Somatostatin receptor scintigraphy in**

- the differential diagnosis of meningioma.** *Nucl Med Commun* 1996, **17**(4):302–310.
282. Marienhagen J, Schalke B, Aebert H, Held P, Eilles C, Bogdahn U: **Somatostatin receptor scintigraphy in thymoma imaging method and clinical application.** *Pathol Res Pract* 1999, **195**(8):575–581.
283. Takesh M, Zechmann CM, Kratochwil C, Sahli H, Zein M: **Positive somatostatin receptor scintigraphy in accessory spleen mimicking recurrent neuroendocrine tumor.** *Radiol Case Rep* 2011, **6**(3):513.
284. Mütevelizade G, Aydın M, Sezer A: **Somatostatin Receptor Scintigraphy Findings in a Patient with Metastatic Gastrinoma and MEN 1 Syndrome.** *Mol Imaging Radionucl Ther* 2011, **20**(3):117–120.
285. Bebié P, Lustermann W, Debus J, Ritzer C, Dissertori G, Weber B: **SAFIR-I: first NEMA NU 4-2008-based performance characterization.** *EJNMMI Physics* 2023, **10**(1):81.



## **ANNEXES**

## Annexe I : Classification TNM des TNE selon UICC (2017)

### Tableau 3

**8<sup>ème</sup> classification Tumor-Node-Metastases (TNM) des TNE** selon l'UICC (2017). A noter que les CNE doivent être classés comme pour les carcinomes exocrines de localisation identique.

	Estomac	Duodénum, ampoule	Pancréas	Intestin grêle	Appendice*	Côlon, rectum
<b>TX</b>	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée					
<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primitive					
<b>T1</b>	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 10 mm	<u>Duodénum</u> : Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse et ≤ 10 mm <u>Ampoule</u> : Confinée au sphincter d'Oddi et ≤ 10 mm	Limitée au pancréas et < 20 mm	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 10 mm	Taille tumorale < 20 mm	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse T1a : taille < 10 mm T1b : taille 10-20 mm
<b>T2</b>	Envahit la musculature ou > 10 mm	<u>Duodénum</u> : Envahit la musculature ou > 10 mm <u>Ampoule</u> : Envahit la sous-muqueuse ou la musculature duodénale ou > 10 mm	Limitée au pancréas et 20-40 mm	Envahit la musculature ou > 10 mm	Taille tumorale 20-40 mm	Envahit la musculature ou > 20 mm
<b>T3</b>	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Envahit le pancréas ou le tissu adipeux péri-pancréatique	Limitée au pancréas et > 40 mm, or envahit le duodénum ou la voie biliaire principale	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Taille tumorale > 40 mm ou envahit la sous-séreuse ou le méso-appendice	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse
<b>T4</b>	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les autres organes adjacents	Envahit les organes adjacents ou la paroi des gros vaisseaux (tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure)	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les organes adjacents (sauf invasion pariétale de la sous-séreuse ou de l'intestin)	Envahit la séreuse ou les organes adjacents
<b>NX</b>	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués					
<b>N0</b>	Pas de signe de métastase ganglionnaire					
<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires régionales			< 12 métastases ganglionnaires régionales	Métastases ganglionnaires régionales	
<b>N2</b>	-	-	-	> 12 métastases ganglionnaires régionales ou large masse mésentérique (> 20 mm)	-	-
<b>Mx</b>	Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées					
<b>M0</b>	Pas de métastase à distance					
<b>M1</b>	Métastases à distance M1a : métastases hépatiques uniquement M1b : métastases disséminées à au moins une localisation extra-hépatique M1c : métastases hépatiques et extra-hépatiques					

## Annexe II : FICHE TECHNIQUE PATIENT

- Fiche Technique Patient

### 1. Identification du patient

Numéro du patient : \_\_\_\_\_

Code patient : \_\_\_\_\_

Nom du patient : \_\_\_\_\_

Date de naissance : \_\_\_\_\_

Sexe :  F  H

Antécédents médicaux ou chirurgicaux :

### 2. Données cliniques :

Type de cancer :  localisé.  Métastatique

Localisation tumorale : .....

Date du diagnostic du primitif TNE : ...../ ...../.....

Date du diagnostic des métastases : ...../ ...../.....

Fonctionnel :  Oui  Non

Syndrome carcinoïde :  Oui  Non

Symptômes principaux :

Traitements médicaux antérieurs :

Date du dernier traitement :

Traitements chirurgicaux antérieurs :

### 3. Examens de référence anatomopathologie :

Confirmation anatomo-pathologique :  Oui  Non

Date de l'Anapath : ...../...../.....

Biopsie :

Pièce opératoire :  Oui  Non

Biopsie ou pièce sur primitif :  Oui  Non

Site du primitif biopsié ou opéré: .....

Sur biopsie ou pièce opératoire sur métastase :  Oui  Non

Organe biopsié :

Bien différencié :  Oui  Non

Grade :  1  2  3

(Ki-67):.....%.

Index mitotique :.....

Marquage à la chromogranine :  Oui  Non

Marquage à la synaptophysine :  Oui  Non

#### 4. Scintigraphie Tektrotyd :

Date de l'examen : ...../...../.....

Indication de l'examen :  bilan d'extension  évaluation thérapeutique  recherche de primitif

Dose injectée (MBq) : ..... poids:.....

Fixation planaire précoce :  Oui  Non

Fixation tardive :  Oui  Non

Fixation SPECT /CT :  Oui  Non

Qualité image :  Bonne  Moyenne  Mauvaise

Fixation tumorale primitif : 1

- Localisation(s) : \_\_\_\_\_

Fixation ganglionnaire : 1

Site ganglionnaire : .....

Adénopathies fixantes :  Régionaux  à distance

Fixation tumorale hépatique :  Oui  Non

Nombre de lésions métastatique : .....

Atteinte lobes hépatique :  lobe droit  lobe gauche

Fixation osseuse :  Oui  Non

Autres fixations :  Oui  Non

Laquelle : .....

Résultat :  Positif  Négatif  Équivoque

Score Krenning :

Stade de la maladie selon TEKROTYD :  localisée  Maladie ganglionnaire.

Métastatique

Redressement du diagnostic :  Oui  Non

Lequel :  Upstaging  Downstaging  Aucun changement

Candidat à la PRRT :  Oui  Non

#### 1. Imagerie conventionnelle :

Date de l'examen : ...../...../.....

TDM thoraco-abdomino-pelvienne :  oui  Non

IRM (si réalisée) :  oui  Non

Délai entre la scintigraphie et la TDM TAP/IRM : .....jours.

Site primitif : .....

Atteinte ganglionnaire : .....

Site ganglionnaire :  Locorégional.  A distance

Atteinte hépatique :  Oui  Non

Nombres de lésions :.....

Atteinte hépatique :  Unilobaire  Bilobaire

Indication opératoire :.....

Atteinte péritonéale métastatique :  Oui  Non

Atteinte pulmonaire métastatique :  Oui  Non

Atteinte osseuse métastatique :  Oui  Non

Site des Meta osseuses :  Oui  Non

Autre localisation suspecte :  Oui  Non

Lesquelles : .....

#### 6. Biologie :

Chromogranine A :.....  Normale  Augmentée

5 HIAA :.....  Normale  Augmentée

Autres analyses :.....  Normale  Augmentée

#### 7. Corrélation TEKTRSCAN / Imagerie conventionnelle

Concordance avec TDM/IRM :  Oui  Non

Discordances observées : \_\_\_\_\_

Concordance TEKTRTYD/TDM

Impact sur le Staging initial :  Aucun  Upstaging  Downstaging

#### 8. Suivi

Date du dernier suivi : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Statut :  Vivant  Décédé

Progression tumorale :  Oui  Non

### **ANNEXE III : Recommandations pour la rédaction du compte-rendu anatomo-pathologique**

Informations minimales qui doivent apparaître sur le compte-rendu :

- Localisation anatomique
- Type de prélèvement
- Caractères macroscopiques (si disponibles)
  - nombre de tumeurs visibles, taille de chacune d'entre elles
- Arguments diagnostiques
  - histologiques: tumeur bien ou peu différenciée ; en cas de carcinome peu différencié type à petites ou à grandes cellules
  - immunohistochimiques : chromogranine A, synaptophysine
- Grade histologique
  - index mitotique: valeur absolue (à évaluer dans 2 mm<sup>2</sup>)
  - index Ki67: valeur absolue (évaluer dans plus de 500 cellules selon les recommandations de l'OMS, indiquer la technique d'immunodétection et le mode de lecture qui est recommandé après impression papier et compte manuel selon l'OMS 2017)
  - Grade G1, G2, ou G3
- Classification OMS 2022 (prévue pour le pancréas, adaptable à toutes les localisations digestives)
  - Tumeur neuroendocrine G1
  - Tumeur neuroendocrine G2
  - Tumeur neuroendocrine G3
  - Carcinome neuroendocrine à petites cellules
  - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
  - Tumeur mixte neuroendocrine
  - non neuroendocrine (MiNEN)

- Extension de la tumeur
  - Invasion locale (invasion en profondeur dans la paroi digestive, invasion du tissu adipeux péri-pancréatique, envahissement d'organes voisins)
    - Etat des limites, mesure des marges
- Stade TNM 2017 (annexe )
  - pT/pN : indiquer clairement la classification utilisée (au minimum : TNM/UICC)
  - Nombre de ganglions métastatiques/examinés
- Autres informations :
  - Autres facteurs histopronostiques (emboles vasculaires, engainements périnerveux; si appendice: extension au mésoappendice, profondeur d'invasion, distance par rapport à la base)
  - Lésions associées du tissu péritumoral

## Annexe VI : FICHE PROTOCOLE D'ACQUISITION

### Scintigraphie <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-octréotide (Tektrotyd®)

- 1. Préparation du patient
- **Jeûne** : non obligatoire.
- **Médicaments** : pas de sevrage nécessaire, mais noter traitements (analogues somatostatine).
- **Hydratation orale** : encourager une quantité  $\geq 1,5$  L d'eau avant et après injection.
  - Rôle :
    - Favoriser l'élimination urinaire du traceur.
    - Assurer une meilleure **distension intestinale**, améliorant ainsi la visualisation et la détection des **TNE grêliques et intestinales**.
- **Grossesse/allaitement** : contre-indication formelle (vérifier systématiquement).

### 2. Radiopharmaceutique

- **Produit** : <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-octréotide (Tektrotyd®).
- **Dose recommandée adulte** : **740–1110 MBq** (20–30 mCi).
- **Voie d'administration** : IV lente (1–2 min).

### 3. Protocole d'acquisition

#### 3.1 Images planaires

- **Temps** :
  - Corps entier en Phase tardive systématique : **3 à 4h post-injection**.
- **Acquisition** : corps entier (antéro-postérieur) vitesse 8 à 10 cm par minute.
- **Durée** : 15–20 min selon gabarit.

#### 3.2 SPECT/CT

- **Zones d'intérêt** : foie, abdomen, thorax ou toute anomalie planaire.
- **Acquisition** :

- 128×128 matrice, 64×64 projections, 30–45 s/projection.
- 360°, pas angulaire 6°.
- **CT low-dose** pour correction d'atténuation et localisation.
- **Si possible** : CT injecté (diagnostic + fusion précise).

#### 4. Reconstruction

- **Méthode** : OSEM 2D ou 3D (8–10 itérations × 8–12 sous-ensembles).
- **Corrections** : atténuation + scatter + normalisation.
- **Filtrage** : post-reconstruction (Gaussian ou Butterworth selon système).

#### 5. Interprétation

- Décrire : localisation, intensité, nombre de lésions, concordance TDM/IRM.
- Comparaison fixation lésion / foie / rate → **score de Krenning (0–4)**.
- Attention aux **fixations physiologiques** : rate, reins, foie, pancréas unciné, intestin.

#### 6. Rapport standardisé

1. Données patient + contexte clinique.
2. Description des images (planaire + SPECT/CT).
3. Score de Krenning (si applicable).
4. Concordance/discordance avec TDM-IRM.
5. Conclusion synthétique + recommandations (ex. PRRT, endoscopie, suivi).

## Annexe VI: Normes internationales et recommandations professionnelles

### Normes NEMA

La **NEMA (National Electrical Manufacturers Association)**, basée aux États-Unis, publie depuis 2007 des documents techniques définissant des méthodes de mesure standardisées des performances des gamma-caméras [285]

- **Objectifs :**
  - fournir des critères uniformes pour la mesure des performances,
  - permettre la comparaison des résultats entre différents constructeurs et sites.
- **Particularités :**
  - les tests NEMA sont majoritairement réalisés en conditions **intrinsèques (sans collimateur)**, ce qui ne reflète pas toujours les conditions cliniques,
  - ils ne définissent **aucun niveau de performance minimal**, seulement des méthodes de mesure,
  - ils nécessitent l'utilisation d'**accessoires spécifiques** (sources ponctuelles, fantômes calibrés).
- **Limites** :  
Les tests doivent souvent être complétés par des procédures plus proches de la pratique clinique pour l'évaluation initiale (tests de réception).
- **Normes IEC**

La **Commission Électrotechnique Internationale (IEC)** est une organisation de normalisation non gouvernementale reconnue mondialement. Elle a publié plusieurs normes relatives aux gamma-caméras et systèmes TEMP :

- **IEC 60789 (2005)** : spécifie les méthodes d'essai pour les gamma-caméras de type Anger (tests de réception).
- **IEC 61675-3 (1998)** : décrit les essais des systèmes d'imagerie du corps entier.
- **IEC 61675-2 (2005)** : précise la terminologie et les méthodes pour les systèmes TEMP équipés de collimateurs à trous parallèles.

- **IEC 61948-2 (2001)** : définit les méthodes pour les tests de routine des gamma-caméras.

L'IEC occupe aujourd'hui une place centrale en normalisation, ses normes étant souvent utilisées comme base pour les réglementations nationales.

- **Recommandations de l'IAEA**

L'**Agence Internationale de l'Énergie Atomique (IAEA)** a publié en 2009 un guide de référence en assurance qualité pour les systèmes TEMP et TEP (*Quality Assurance for SPECT Systems*, Human Health Series n°6).

- **Contenu :**

- description des équipements et accessoires nécessaires,
- définition des méthodes d'analyse et des tolérances,
- protocoles pour les **tests de réception** et les **tests de routine**,
- recommandations sur la **fréquence** des tests.

- **Spécificités par rapport à NEMA/IEC :**

- les protocoles proposés par l'IAEA sont **proches des conditions cliniques**, ce qui les rend plus directement applicables dans la pratique quotidienne,
- ils intègrent les tests NEMA et IEC lors de l'installation, mais insistent sur des procédures simplifiées et réalistes pour le suivi,
- ils sont adaptés aux contextes où les moyens techniques et humains sont limités (pays à ressources restreintes).

Ces guides sont considérés comme une **référence pratique universelle**, particulièrement utiles pour harmoniser les pratiques dans des environnements cliniques très variés.

- **Recommandations de l'EANM**

L'**European Association of Nuclear Medicine (EANM)**, organisation regroupant les professionnels européens de la discipline, a publié en 2010 deux guides de contrôle qualité :

- **Guide de réception** : décrit les tests initiaux à réaliser à l'installation.

- **Guide de routine** : traite des contrôles périodiques de performance.

Particularité : les guides de l'EANM **ne définissent pas de tolérances chiffrées**, mais se réfèrent directement aux normes NEMA et IEC pour l'évaluation des performances.

- Protocoles de tests TEMP

En pratique, les constructeurs utilisent majoritairement la norme **NEMA** pour définir les performances de leurs systèmes, obligeant ainsi les utilisateurs à employer la même norme lors des tests de réception. Toutefois, certaines procédures expérimentales peuvent être limitées par des contraintes techniques (ex. absence d'accessoires spécifiques).

#### **Types de tests :**

- Non-uniformité intrinsèque,
- Résolution spatiale planaire et tomographique, avec et sans dispersion,
- Sensibilité planaire et volumique,
- Évaluation de la performance globale avec fantômes (Jaszczak).

- Protocoles de tests TDM

La partie TDM des systèmes hybrides TEMP/TDM est principalement utilisée pour la **correction d'atténuation** et la **localisation anatomique**. Les protocoles de contrôle qualité sont donc moins stricts qu'en radiologie diagnostique.

- **Tests physiques** : uniformité, bruit, résolution, linéarité, épaisseur de coupe.
- **Tests dosimétriques** : CTDI (non toujours réalisés en médecine nucléaire faute de moyens).
- **Méthode** : utilisation de fantômes standards (Catphan, CIRS) pour analyse multiparamétrique (Catphan 503 notamment).

Le contrôle qualité en TEMP/TDM s'appuie sur un corpus cohérent de normes et recommandations :

- **NEMA** → normes de référence pour les constructeurs ;
- **IEC** → normes internationales structurées et reconnues ;

- **IAEA** → recommandations pratiques proches des conditions cliniques, avec une portée mondiale, particulièrement adaptée aux contextes hospitaliers variés ;
- **EANM** → guides européens orientés sur la pratique clinique, mais référencés sur NEMA/IEC ;
- **SFPM** → adaptation française, simple et pragmatique.

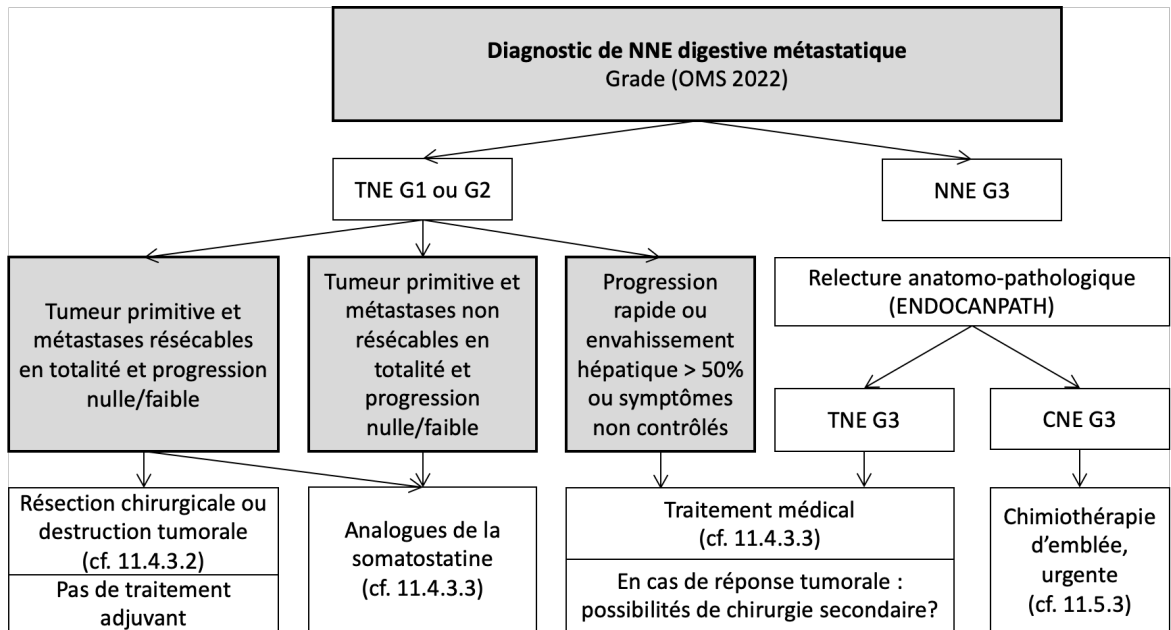
L'**IAEA** occupe une place stratégique, en conciliant rigueur technique et applicabilité clinique, et en proposant une approche réaliste adaptée à tous les contextes, y compris les pays à ressources limitées.

- Radioprotection

La scintigraphie au Tektrotyd® doit être réalisée dans le strict respect des principes de radioprotection :

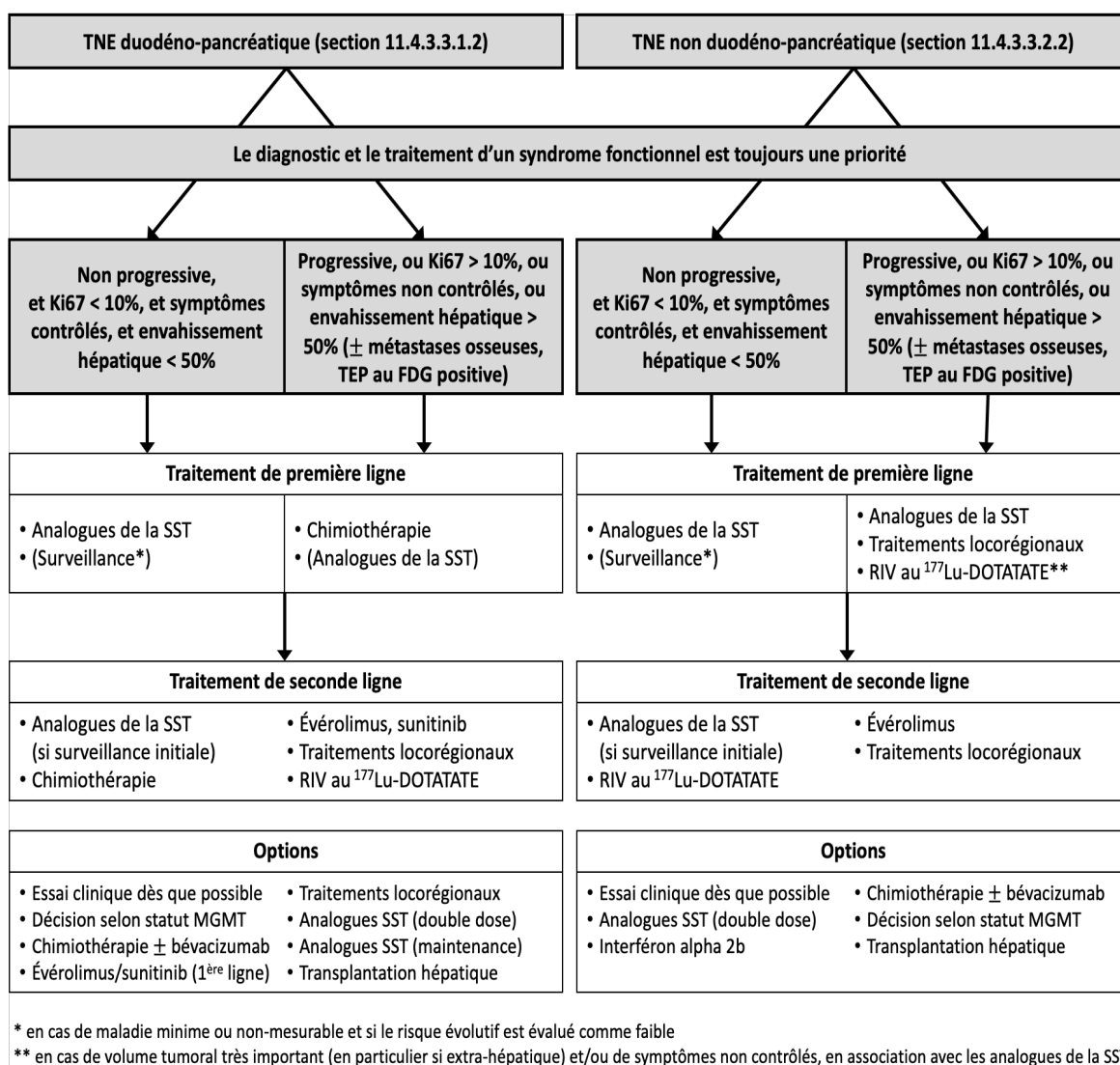
- **Justification** : chaque indication doit être évaluée selon le rapport bénéfice/risque. L'activité administrée doit être ajustée à la dose minimale nécessaire pour obtenir une image diagnostique exploitable.
- **Insuffisance rénale** : chez les patients présentant une fonction rénale altérée, l'activité administrée doit être réduite et surveillée en raison d'une clairance plus lente et d'une exposition plus importante aux radiations.
- **Précautions post-examen** : il est recommandé d'éviter tout contact rapproché avec des nourrissons et des femmes enceintes durant les 24 heures suivant l'injection.
- **Grossesse** : l'examen est contre-indiqué, sauf en cas de nécessité absolue où le bénéfice attendu pour la mère excède largement le risque pour le fœtus.
- **Allaitement** : si l'examen est indispensable, il convient d'interrompre l'allaitement pendant 24 heures après l'injection, et le lait produit doit être éliminé afin d'éviter toute contamination du nourrisson.

## ANNEXE VII: Algorithme de prise en charge des NNE digestive métastatique



*CNE, carcinome neuroendocrine (peu différencié) ; NNE, néoplasies neuroendocrines ; TNE, tumeur neuroendocrine (bien différenciée)*

## Annexe VIII: Algorithme de prise en charge des TNE digestive métastatiques Non résécables



FDG, <sup>18</sup>fluorodéoxyglucose ; MGMT, O6-méthylguanine-DNA méthyltransférase ; RIV, radiothérapie interne vectorisée ; SST, somatostatine ; TEP, tomographie par émission de positons



## المقدمة :

## العنوان

الأداء التشخيصي والأهمية السريرية للتصوير الومضاني بـ 99 :  
في الأورام العصبية الصماوية المتميزة جيداً: دراسة مقارنة مستقبلية (Tektrotyd®) (أوكترينويد-mTc-HYNIC

## المقدمة:

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم (TNE) يُعد التصوير الوظيفي حجر الزاوية في تدبير الأورام العصبية الصماوية بالمقارنة مع (Tektrotyd®) (أوكترينويد-mTc-HYNIC) الأداء التشخيصي للتصوير الومضاني باستخدام 99 في الكشف عن الأورام العصبية الصماوية المتميزة جيداً ومتابعتها، إضافةً، (CT/MRI) التصوير المورفولوجي إلى دوره في تحديد موقع الورم وتقييم انتشاره واختيار المرضى المؤهلين للعلاج الإشعاعي الداخلي الموجه (PRRT).

## المنهجية:

أُجريت دراسة مستقبلية أحادية المركز بين أكتوبر 2022 وأغسطس 2025 في مصلحة الطب النووي بالمستشفى الجامعي بعنابة. شملت الدراسة 84 مريضاً (≤ 18 سنة) مصابين بأورام عصبية صماوية متميزة جيداً ومؤكدة نسيجياً (ذات منشأ هضمي، بنكرياسي، رئوي أو غير محدد المنشأ). خضع جميع المرضى للتصوير في فترة لا تتجاوز 90 SPECT/CT مع mTc-Tektrotyd والتصوير الومضاني بـ 99 (CT/MRI) المورفولوجي مع تحليل فرعي وفقاً للموقع، (لكوهين K) يومًا. تم حساب الحساسية والنوعية والقيم التنبؤية ومؤشر التوافق (Krenning score) والنسج ودرجة كرينينغ.

## النتائج:

% بنسبة 77.4، مع حساسية 76.5% ونوعية 78.8% CT/MRI و Tektrotyd أظهرت النتائج توافقًا عامًا بين (%<sup>2</sup> = 21.6 ؛ p < 0.0001). بلغت الحساسية للكشف عن النقائل الكبدية 79.5% والنوعية 88.9%، بينما كانت الحساسية للنقائل العقدية والعظمية 50% و 33% على التوالي، مع نوعية مرتفعة في جميع المواقع. فقد تم تحديد موقع الورم في 50% من الحالات، (NET-CUP) أما في حالات الأورام ذات المنشأ غير المعروف خصوصاً في الأمعاء الدقيقة والبنكرياس. كما سُجّل معدل كرينينغ ≤ 2 لدى 52% من المرضى، مما سمح في تحسين تحديد مواقع CT و SPECT بتحديد المؤهلين للعلاج الإشعاعي الداخلي الموجه. ساهم الدمج بين الآفات بنسبة +7%، وتصحيح النتائج الإيجابية الكاذبة وتعزيز الدقة التشريحية.

## الاستنتاج:

وسيلة تصوير وظيفي موثوقة ومتاحة (Tektrotyd®) (أوكترينويد-mTc-HYNIC) يُعد التصوير الومضاني بـ 99 وذات جدوى اقتصادية في تشخيص الأورام العصبية الصماوية. يتميز بأداء تشخيصي مرتفع ويُكمل بشكل فعال في الكشف، وتقييم الانتشار، وتخطيط العلاج. في البلدان ذات الموارد (CT/MRI) التصوير المورفولوجي مما يدعم إدراجه، Ga-DOTA بـ 68 PET/CT المحدودة، يمثل هذا الفحص بديلاً عملياً واقتصادياً لتصوير ضمن بروتوكولات التشخيص والعلاج الوطنية للأورام العصبية الصماوية.

## Abstract

---

**Introduction:** Functional imaging plays a pivotal role in the management of neuroendocrine tumors (NETs). This study aimed to assess the diagnostic performance of 99mTc-HYNIC-Octreotide (Tektrotyd®) scintigraphy compared with CT/MRI in detecting and monitoring well-differentiated NETs, and to evaluate its contribution in tumor localization, staging, and patient selection for peptide receptor radionuclide therapy (PRRT).

**Methods:** A prospective, monocentric study was conducted between October 2022 and August 2025 at the Nuclear Medicine Department of CHU Annaba. Eighty-four patients ( $\geq 18$  years) with histologically confirmed well-differentiated gastroenteropancreatic, pulmonary, or unknown-primary NETs were included. All underwent both morphological imaging (CT/MRI) and 99mTc-Tektrotyd SPECT/CT within a 90-day interval. Diagnostic accuracy, sensitivity, specificity, predictive values, and concordance (Cohen's  $\kappa$ ) were calculated, along with subgroup analyses by site, grade, and Krenning score.

**Results:** Overall concordance between Tektrotyd and CT/MRI was 77.4 %, with a sensitivity of 76.5 % and specificity of 78.8 % ( $\chi^2 = 21.6$ ;  $p < 0.0001$ ). For hepatic metastases, sensitivity reached 79.5 % and specificity 88.9 %, while lymph-node and bone metastases showed sensitivities of 50 % and 33 %, respectively, with high specificity in all locations. In NETs of unknown primary (NET-CUP), Tektrotyd localized the primary site in 50 % of cases, mainly ileal and pancreatic. A Krenning score  $\geq 2$  was observed in 52 % of patients, identifying those eligible for PRRT. Integration of SPECT/CT improved lesion localization by +7 %, corrected false positives, and enhanced anatomical correlation.

**Conclusion:** 99mTc-HYNIC-Octreotide (Tektrotyd®) SPECT/CT is a robust, accessible, and cost-effective functional imaging modality for NETs. It demonstrates strong diagnostic performance and complements CT/MRI for lesion detection, staging, and therapeutic planning. In resource-limited settings, it represents a clinically and economically relevant alternative to 68Ga-DOTA-PET/CT, supporting its integration into national NET management guidelines.

## Résumé

---

**Introduction :** L'imagerie fonctionnelle joue un rôle central dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines (NED). Cette étude visait à évaluer la performance diagnostique de la scintigraphie <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Octréotide (Tektrotyd®) comparée à la CT/IRM pour détecter et surveiller des NETs bien différenciés, et à évaluer sa contribution à la localisation tumorale, à la stadification et à la sélection des patients pour la thérapie par radionucléides récepteurs peptidiques (PRRT).

**Méthodes :** Une étude prospective monocentrique a été menée entre octobre 2022 et août 2025 au département de médecine nucléaire de CHU Annaba. Quarante-quatre patients (≥ 18 ans) présentant des NETs gastro-entéropancréatiques, pulmonaires ou primaires inconnues bien différenciées ont été confirmés histologiquement. Tous ont subi à la fois des examens d'imagerie morphologique (CT/IRM) et de SPECT/CT au <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd dans un intervalle de 90 jours. La précision diagnostique, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives et la concordance (κ de Cohen) ont été calculées, ainsi que des analyses de sous-groupes par site, grade et score de Krenning.

**Résultats :** La concordance globale entre Tektrotyd et la CT/IRM était de 77,4 %, avec une sensibilité de 76,5 % et une spécificité de 78,8 % ( $\chi^2 = 21,6$  ;  $p < 0,0001$ ). Pour les métastases hépatiques, la sensibilité a atteint 79,5 % et la spécificité 88,9 %, tandis que les métastases ganglionnaires et osseuses ont montré des sensibilités de 50 % et 33 % respectivement, avec une forte spécificité dans toutes les zones. Dans les NETs de primaire inconnue (NET-CUP), Tektrotyd a localisé le site primaire dans 50 % des cas, principalement ileaux et pancréatiques. Un score de Krenning ≥ 2 a été observé chez 52 % des patients, identifiant ceux éligibles au PRRT. L'intégration de SPECT/CT a amélioré la localisation des lésions de +7 %, corrigé les faux positifs et renforcé la corrélation anatomique.

**Conclusion :** Le SPECT/CT <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-Octréotide (Tektrotyd®) est une modalité d'imagerie fonctionnelle robuste, accessible et économique pour les NET. Il démontre une forte performance diagnostique et complète le scanner/IRM pour la détection des lésions, la stadification et la planification thérapeutique. Dans des contextes à ressources limitées, il représente une alternative cliniquement et économiquement pertinente au <sup>68</sup>Ga-DOTA-PET/CT, soutenant son intégration dans les directives nationales de gestion du NET.

**Mots-clés :** tumeurs neuroendocrines, scintigraphie, Tektrotyd, TDM/IRM, SPECT/CT, somatostatine, PRRT.