



Comparaison prospective de la TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATATE et à la ^{18}F -FDOPA chez des patients atteints de phéochromocytomes et paragangliomes d'origines diverses



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Aurélien Archier, Sophie Gabriel, Philippe Garrigue, Olivier Mundler,
David Taïeb

Service de médecine nucléaire - CHU la Timone
Université Aix-Marseille

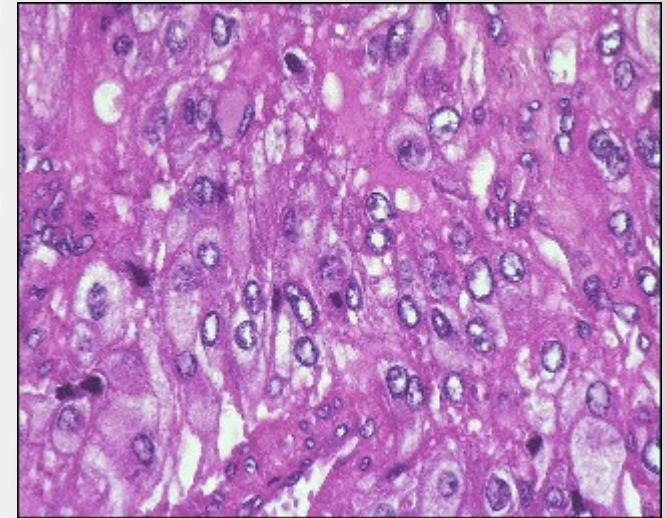


Introduction

...

Les paragangliomes

- **Paragangliomes:** TNE rares localisées au niveau:
 - Tête/cou
 - Thorax
 - Retropéritoine
 - Médullo-surrénale □ Phéochromocytomes
- **Caractéristiques:**
 - Rechutes
 - Multifocalité
 - Métastases
- **Origine:**
 - Sporadiques ++
 - Héritaire (40%)
 - Mutations somatiques de gènes de susceptibilité (15-20%)



Place de l'imagerie fonctionnelle

➤ **Rôle essentiel:**

- Diagnostic
- Extension locale
- Multifocalité
- Foyers métastatiques

→ **Avantage majeur: fort contraste visuel tumeur/tissus sain**, permettant la détection de tumeurs pouvant être manquées par l'imagerie conventionnelle

➤ Complétée par une **imagerie morphologique conventionnelle:**

- Scanner □ extension tumorale (os et tissus mous +++)
- IRM □ caractérisation des tumeurs tête/cou (Angio-IRM 4D + 3D-TOF)

TEP-TDM (^{18}F -FDOPA et ^{68}Ga -DOTA-SSAs)

➤ TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA

- Reconnue modalité d'imagerie la plus sensible pour ces tumeurs (tête/cou +++)

➤ TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTA-SSAs

- Evolution rapide (production non dépendante de cyclotron)
- Utilisation dans PGL/Phéos peu étudiée mais excellents résultats préliminaires dans la localisation

Mais aucune étude ne s'est intéressée à l'impact de la TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTATATE dans les PGL sporadiques et les Phéos

Objectif

1. MAJ données récentes comparant **TEP ^{18}F -FDOPA et ^{68}Ga -DOTATATE**
2. Comparaison à l'**imagerie conventionnelle** (Angio-IRM 4D ++)

Chez **30 patients** consécutifs présentant des PGL/Phéos de différentes **origines génétiques** et localisation, **incluant les Phéos**

Matériels et méthodes

...

Critères d'éligibilité

- **Critères d'inclusion:**

- Âge \geq 18 ans
- Phéo/PGL au staging initial ou re-staging
- Imagerie de référence durant les 2 derniers mois incluant:
 - TEP-FDOPA
 - TDM TAP multiphasique
 - IRM pour les patients avec atteinte tête/cou

- **Critères d'exclusion:** femmes enceintes ou allaitantes

- **Consentement** signé de participation à l'étude
- Approbation du **comité d'éthique** local et de l'ANSM
- Enregistrement au site **ClinicalTrials.gov**

Design de l'étude

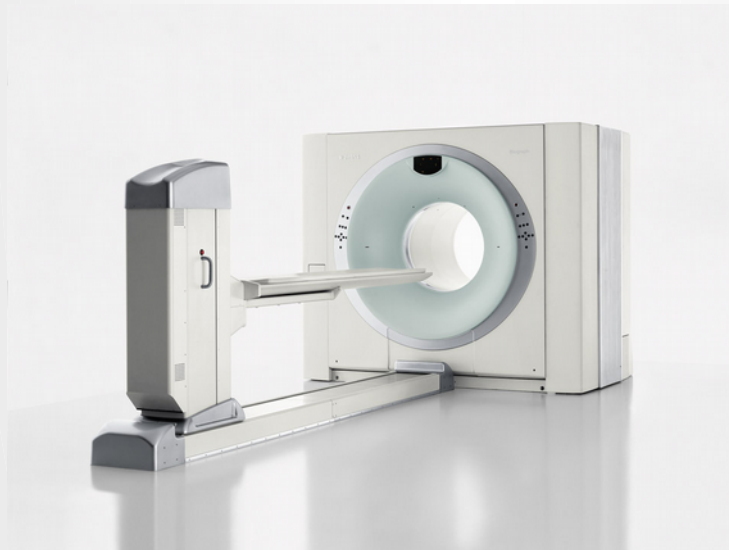
- Etude **prospective, ouverte, monocentrique**
- Analyse:
 - Durant la période d'étude: Interprétation **en condition clinique standard** (connaissance contexte clinique et imageries complémentaires)
 - A la fin de l'étude: interprétation **en double-aveugle** par 2 médecins nucléaires et 2 radiologues

TEP/TDM

Protocoles d'acquisition

Protocoles d'acquisition:

- Acquisition crano-cervicale (1 pas de 10 minutes, bras le long du corps)
- Acquisition corps entier du sommet du crâne à mi-cuisses (3 min/pas, bras au dessus de la tête)



Gold standard

- **Histologie** lorsqu'elle était disponible
- En l'absence de résection chirurgicale, diagnostic posé par **confrontation modalités d'imagerie réalisées** et **consensus** radiologue/médecin nucléaire

Résultats



Patients et caractéristiques tumorales

- **30 patients inclus:** 23 femmes, 7 hommes, âge 22-84 ans
 - 9 patients (30%) portaient des mutations germinales (8 SDHD, 1 MAX)
- **46 lésions diagnostiquées:**
 - 30 PGL tête/cou
 - 11 Phéos
 - 5 métastases
- Confirmation histologique dans **50%** des cas

Sensibilités par patient et par lésion

➤ Sensibilité par patient:

- Ga-DOTATATE: **93%** (28/30)
- F-FDOPA: **97%** (29/30)
- Imagerie conventionnelle: **93%** (28/30)

➤ Sensibilité par lésion (double aveugle):

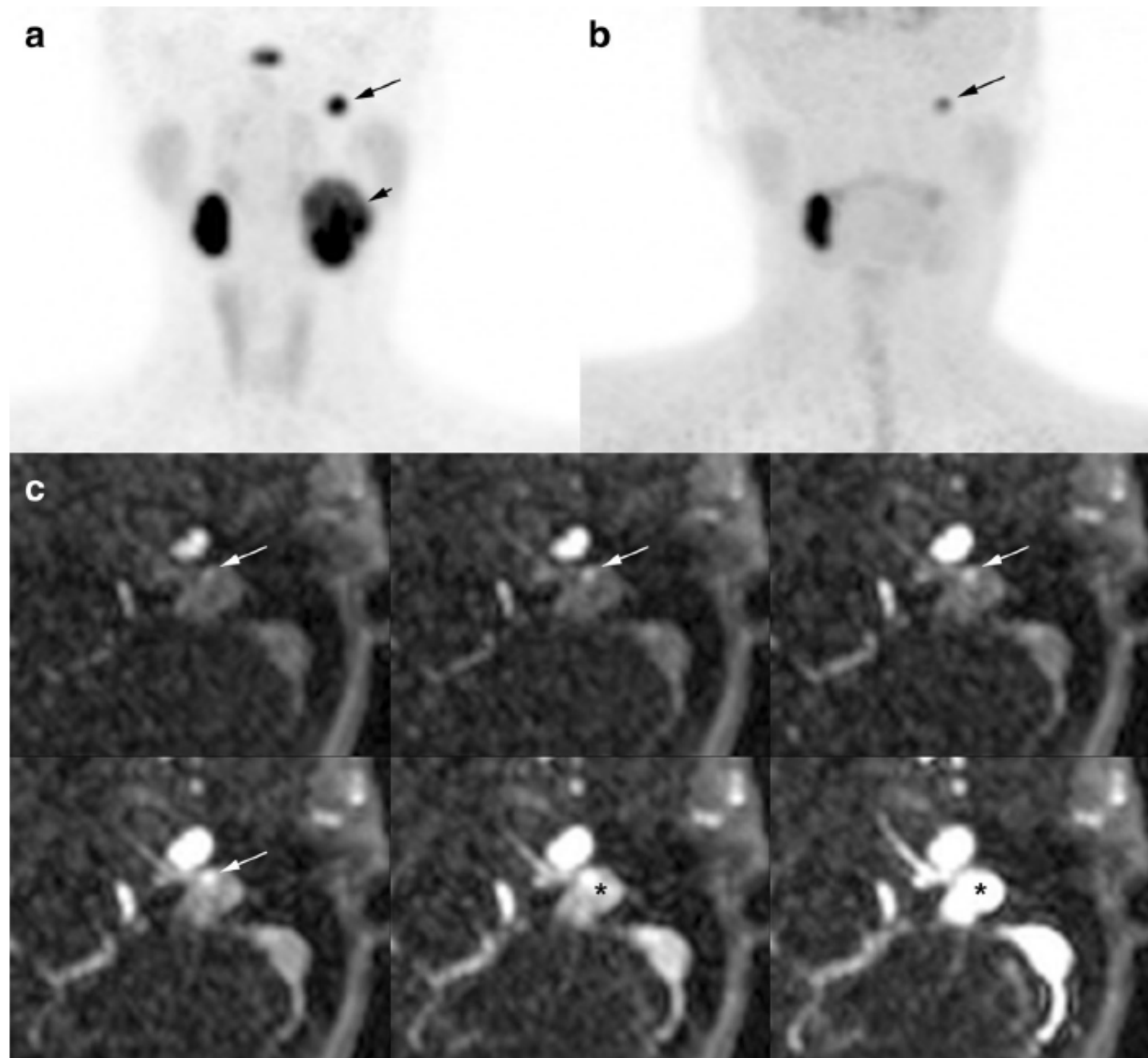
- Ga-DOTATATE: **93%** (43/46)
- F-FDOPA: **89%** (41/46)
- Imagerie conventionnelle : **76%** (35/46)

➤ **p = 0,042**



	No. (%) of lesions			
	PHEOs	HNPGLs	Metastases	Total
Sporadic (21 patients)				
⁶⁸ Ga-DOTATATE (1)	8 (80 %)	12 (100 %)	5 (100 %)	25 (93 %)
¹⁸ F-FDOPA (2)	10 (100 %)	12 (100 %)	4 (80 %)	26 (97 %)
Conventional imaging (MR + CT) (3)	8 (80 %)	12 (100 %)	3 (60 %)	23 (85 %)
<i>p</i> values	0.507	NA	0.725	0.490
(1) vs. (2)	0.474		1.000	1.000
(1) vs. (3)	1.000		0.444	0.669
(2) vs. (3)	0.474		1.000	0.351
<i>SDHx</i> mutation (8 patients)				
⁶⁸ Ga-DOTATATE (1)	0 (0 %)	18 (100 %)	0	18 (94 %)
¹⁸ F-FDOPA (2)	1 (100 %)	14 (78 %)	0	15 (79 %)
Conventional imaging (MR + CT) (3)	0 (0 %)	12 (67 %)	0	12 (63 %)
<i>p</i> values	NA	0.024	NA	0.067
(1) vs. (2)		0.104		0.340
(1) vs. (3)		0.019		0.042
(2) vs. (3)		0.711		0.283
All patients				
⁶⁸ Ga-DOTATATE (1)	8 (73 %)	30 (100 %)	5 (100 %)	43 (93 %)
¹⁸ F-FDOPA (2)	11 (100 %)	26 (87 %)	4 (80 %)	41 (89 %)
Conventional imaging (MR + CT) (3)	8 (73 %)	24 (80 %)	3 (60 %)	35 (76 %)
<i>p</i> values	0.201	0.032	0.725	0.042
(1) vs. (2)	0.214	0.112	1.000	0.714
(1) vs. (3)	1.000	0.024	0.444	0.020
(2) vs. (3)	0.214	0.488	1.000	0.099

Fig. 1 Multicentric *SDHD*-related PGL syndrome. **a** ^{68}Ga -DOTATATE maximal intensity projection (MIP) image shows three PGLs (right vagal, left vagal, left jugular). **b** ^{18}F -FDOPA PET MIP image fails to show the large left vagal PGL (*arrow*). **c** Contrast-enhanced time-resolved 4D MRA images at 3 T shows a small nodule located in the wall of the jugular bulb with early arterial enhancement (*arrows*), prior to filling of the jugular vein and sigmoid sinus lumen with contrast medium (*asterisks*). This lesion was detected only upon knowledge of the PET results



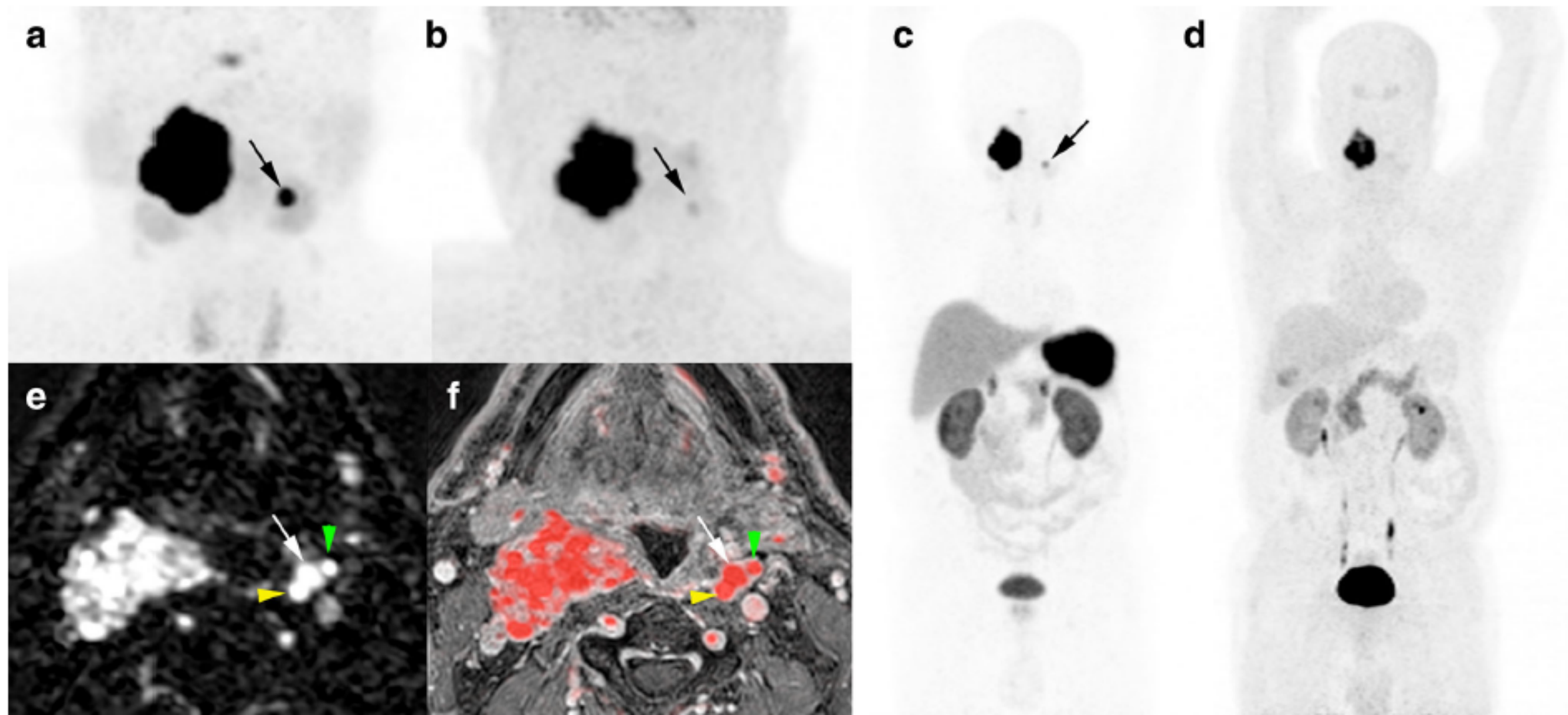


Fig. 2 Multicentric *SDHD*-related PGL syndrome. **a** Craniocervical ^{68}Ga -DOTATATE MIP image shows two vagal PGLs. **b**. Craniocervical ^{18}F -FDOPA PET MIP image shows the two lesions but was slightly positive on the left side (*arrow*). **c** WB ^{68}Ga -DOTATATE MIP image shows the two known lesions. **d** WB ^{18}F -FDOPA PET MIP image fails to show the left vagal PGL. **e** Early arterial phase contrast-

enhanced time-resolved 4D MRA image at 3 T. **f** 4D MRA image fused with 3D gadolinium-enhanced T1-W fat-saturated (3D VIBE) image. Both images show the early arterial enhancement pattern of the two vagal PGLs (*white arrows* left vagal PGL). Note the discrete splaying between the internal carotid artery (*yellow arrowheads*) and the external carotid artery (*green arrowheads*)

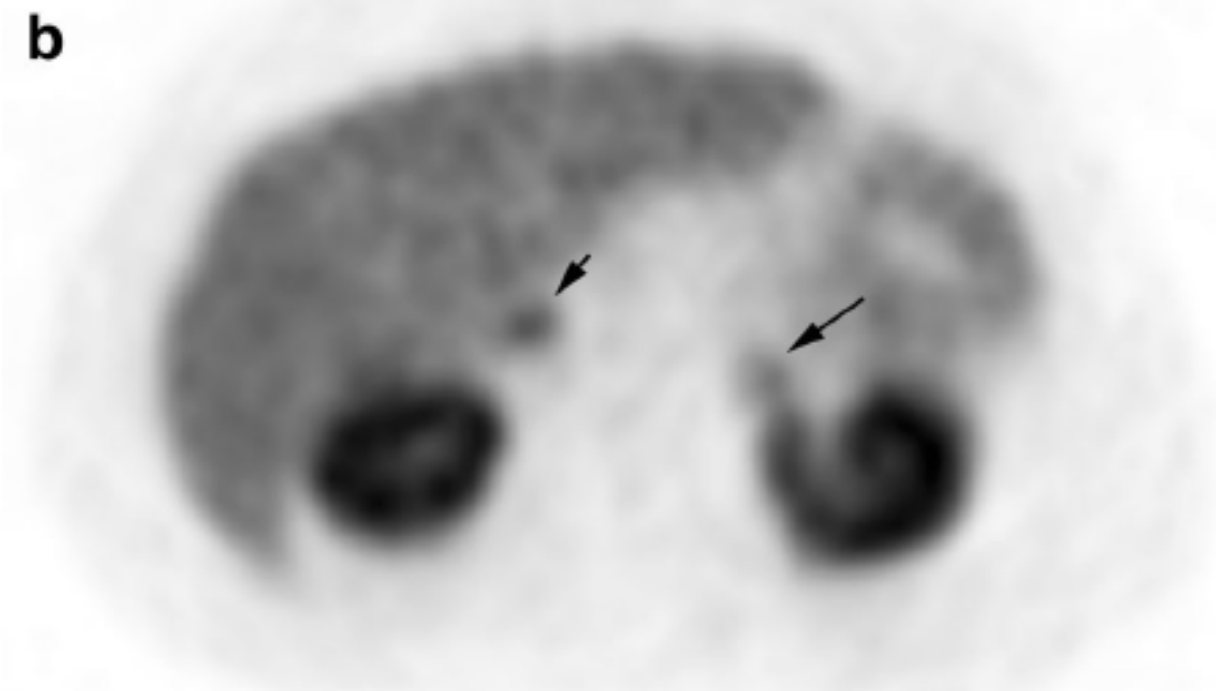
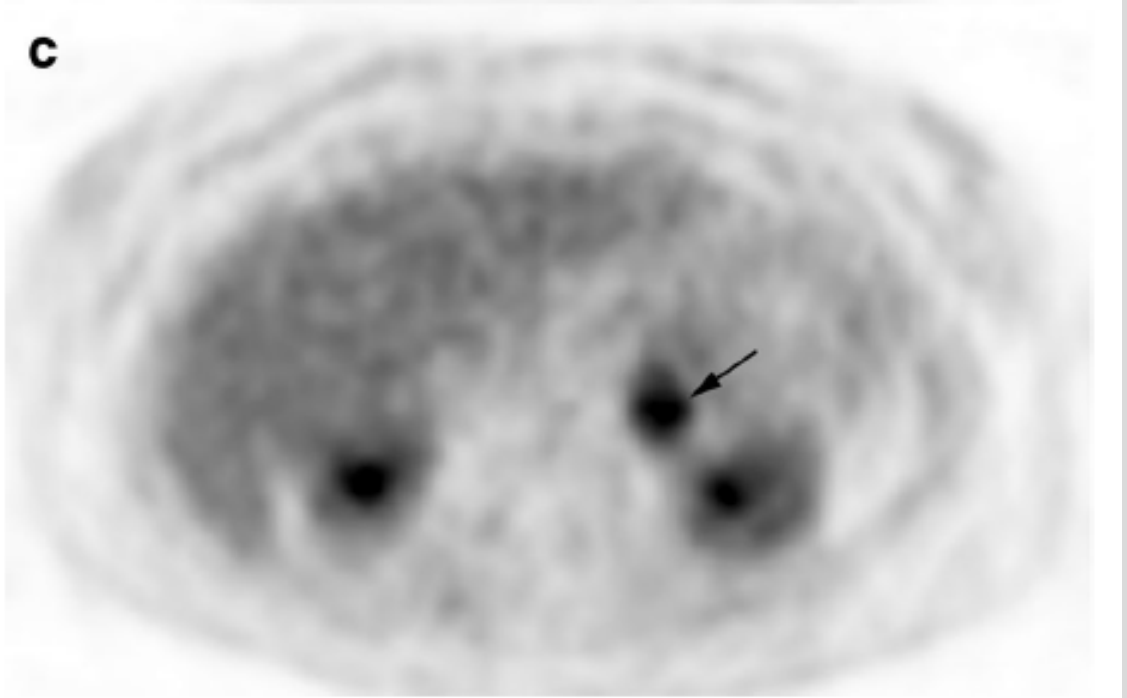
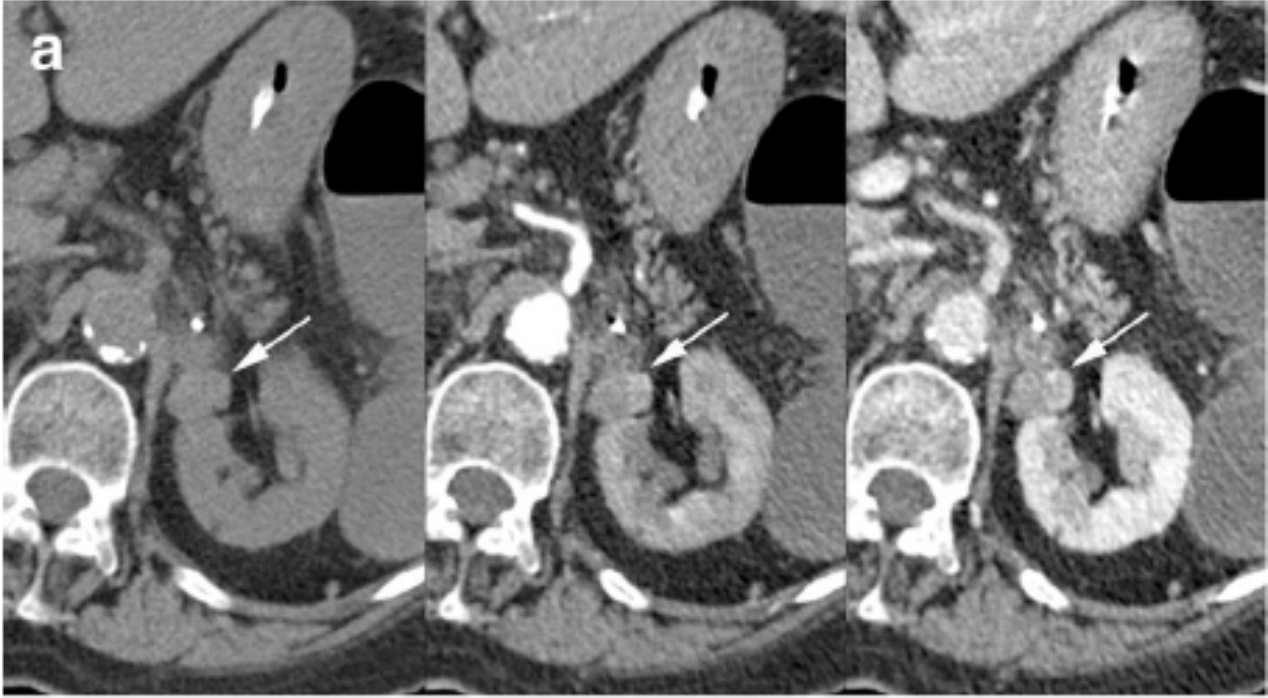
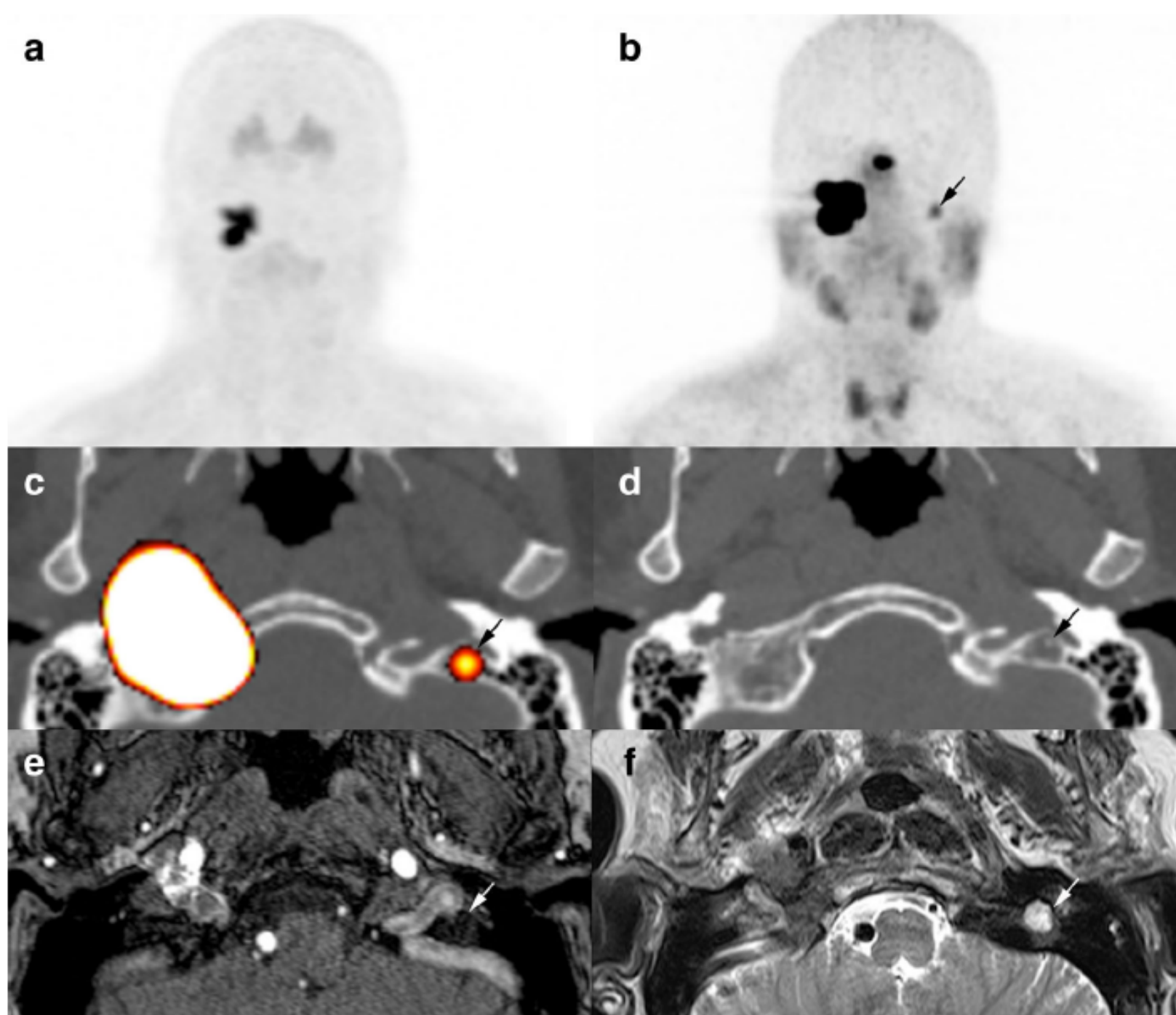


Fig. 3 Sporadic recurrent PHEO. **a** Multiphasic CT scan shows a left retroperitoneal mass separated from the mid-kidney fascia (*arrows*) that shows early arterial phase enhancement. **b** Fused axial ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT image centered over the tumor. The lesion shows lower ^{68}Ga -DOTATATE uptake (*long arrow*) than the normal contralateral adrenal (*short arrow*) and was considered negative. **c** Fused axial ^{18}F -FDOPA PET/CT image centered over the tumor showing a highly ^{18}F -FDOPA-avid lesion (*arrow*)

Fig. 4 Coexistence of jugular PGL and focal fibrous dysplasia. **a** ^{18}F -FDOPA PET MIP image shows a right jugular PGL. **b** ^{68}Ga -DOTATATE MIP image shows a left jugular PGL and an additional contralateral focus. **c** Fused axial ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT image centered over the lesions. **d** CT scan shows a cystic bone lesion in the temporal marrow space next to the petroclival suture. **e** 3D TOF sequence image shows the absence of arterial feeding branches. Note the typical high-velocity arterial branches within the jugular PGL. **f** T2-W image shows high signal



Analyse ouverte vs analyse en aveugle

- **Imagerie conventionnelle:** 11 lésions manquées
 - Lésions millimétriques
 - 7 détectées à posteriori après connaissance des résultats de TEP
- Pas de différence **en TEP/TDM** entre aveugle et ouvert

Discussion



Principales conclusions

- PGL tête et cou: Meilleure **sensibilité TEP au $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$** que TEP-DOPA
- Faux négatifs en DOPA pour PGL **tête et cou** avec **mutation SDHx**
- Phéo: Bonne sensibilité TEP au $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$ mais **moins que DOPA**
- Imagerie conventionnelle: Augmentation du nombre de lésions diagnostiquées **en connaissance des résultats de TEP**

Paragangliomes tête et cou

- Meilleure modalité = **TEP au ^{68}Ga -DOTA-SSA**
 - Confirme les résultats d'études récentes
 - Haut **ratio tumeur/bruit de fond**
 - Intérêt pour les **petites tumeurs** □ peut changer la stratégie thérapeutique
 - Peu de faux-positifs

Mutations SDHx

- Faux négatifs en TEP-DOPA
 - Plusieurs fois rapporté dans la littérature
 - Déterminants inconnus

Phéochromocytomes

- Bonne sensibilité de la TEP au ^{68}Ga -DOTATATE
 - **Meilleure que celle de l'octréoscan**
 - Grande proportion de tumeurs avec **surexpression de SST2** (>80%)
 - Problème de la **fixation physiologique surrénalienne** intense □ pourrait être inhibée par une prémédication adéquate

TEP DOTATATE versus IRM

- **TEP-DOTATATE surpasse IRM** (séquences classiques + Angio-4D)
 - IRM incapable dans certains cas de différencier PGL d'autres tumeurs
 - Mais demeure **indispensable pour la délimitation de l'extension tumorale**
 - Bonne robustesse de l'**angio-4D** et des séquences **TOF** pour la détection de petites lésions

Limites

- Cohorte de **petite taille**
- Plusieurs tumeurs héréditaires non incluses (VHL, PGL sympathiques non surrenaliens, NEM2, NF1)
- Manque de preuve histologique

Conclusion

...



Conclusion

- **TEP au ^{68}Ga -DOTATATE** = technique très **sensible** de détection des PGL **tête et cou**
 - Notamment des tumeurs **SDHx mutées** (faible capacité à concentrer la DOPA)
 - **Extension de l'indication** de la TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTATATE pour les PGL tête et cou **quel que soit leur génotype**
 - Moindre sensibilité de la TEP/TDM au ^{68}Ga -DOTATATE dans la détection de Phéos
- **Examen de 1^{ère} ligne**: justifie réactualisation des **recommandations**

