

Imagerie phénotypique des TNE-GEP

Dr Catherine Ansquer,

Médecine Nucléaire, CHU Hôtel Dieu,
Nantes

CRCINA, INSERM UMR 1232, CNRS ERL
6001, Nantes



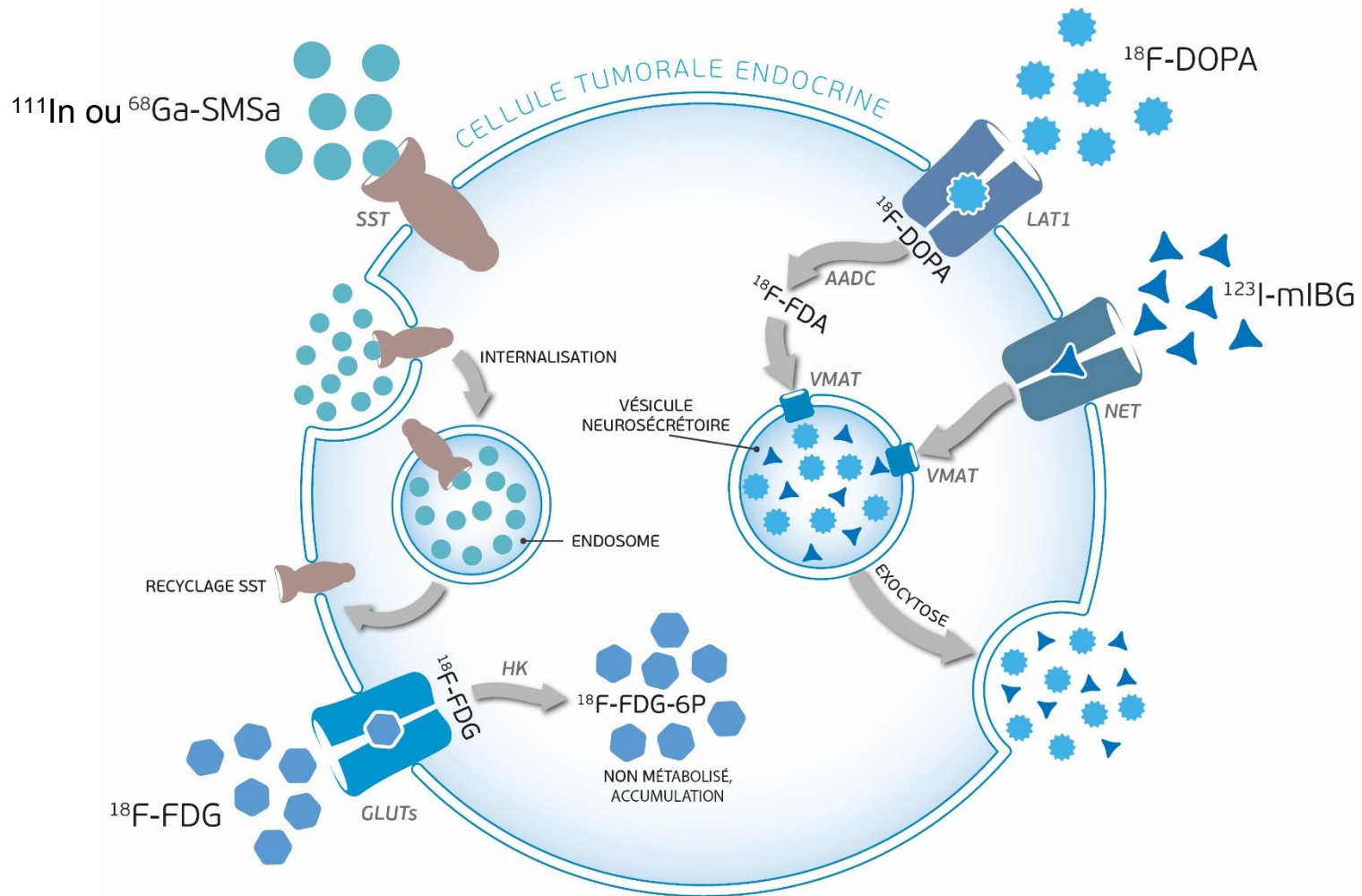
3emes Journées Francophones de Médecine Nucléaire
Session Endocrinologie du 20 mai 2017



Particularités cliniques des TNE-GEP

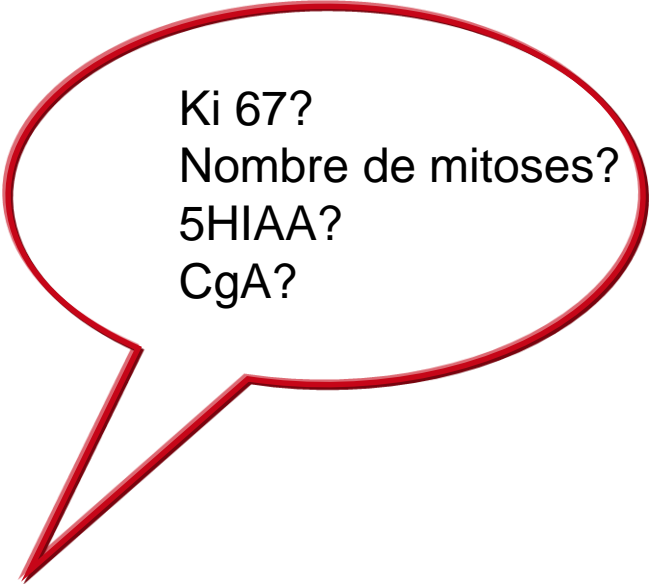
- Tumeurs rares, hétérogènes, au **potentiel évolutif variable**
- **Classification OMS (révisée en 2017)** selon degré de différenciation et grade tumoral:
 - Bien différenciées → Tumeurs NE:**
 - TNE de grade 1-2 ($Ki67 \leq 20\%$), Grade 3a ($Ki67 > 20\%$)
 - d'évolution indolente, même au stade métastatique, évolutivité qui augmente avec le grade
 - Peu différenciées → Carcinomes NE:**
 - **TNE de Grade 3b** ($Ki67 > 20\%$)
 - Très agressives, pronostic péjoratif
- **Possibilité de virage évolutif**

Les traceurs disponibles pour étude du phénotype tumoral



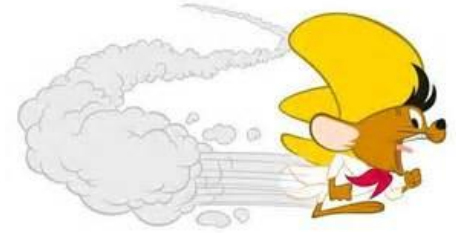
Le choix des traceurs

- Selon la présentation clinique
 - Agressivité tumorale
 - Localisation de l'atteinte primitive
 - Sécrétion hormonale?
- Selon le projet thérapeutique +++



Ki 67?
Nombre de mitoses?
5HIAA?
CgA?

TNE-GEP agressive = Carcinome NE



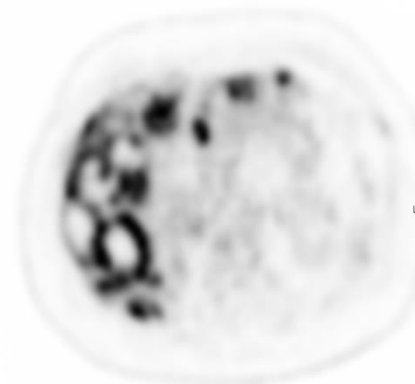
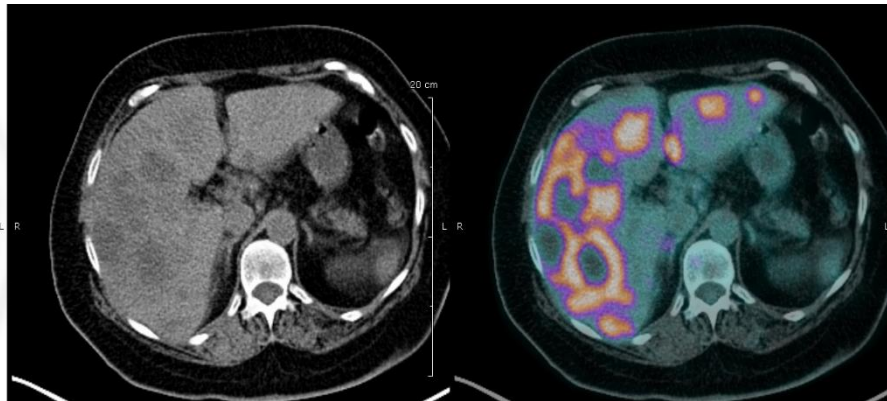
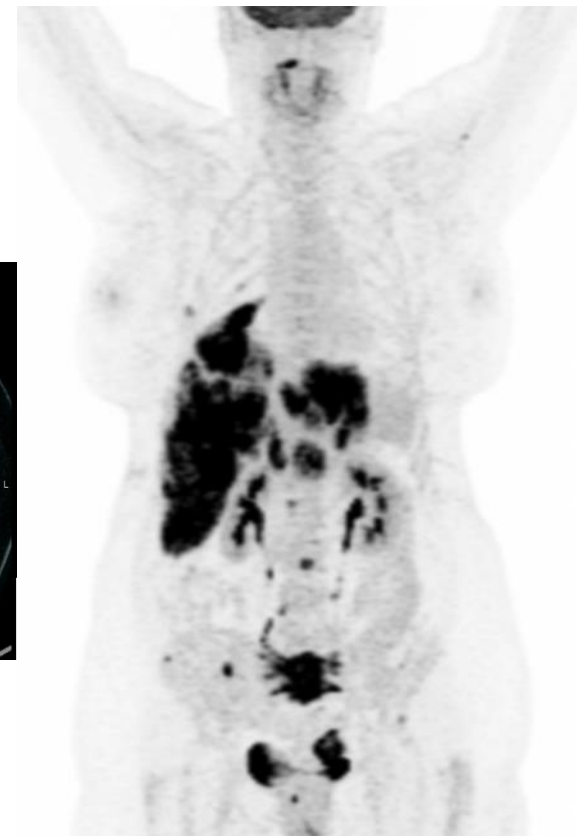
- Peu différenciées (grade 3b OMS 2017, KI67>>20%)
- Pronostic très péjoratif
- Traitement urgent (chimiothérapie systématique)
- Ne pas retarder prise en charge et limiter les explorations inutiles
- FDG: Seul traceur d'intérêt éventuel
 - Pour bilan lésionnel initial corps entier (sauf cerveau +++)
 - Intérêt surtout dans les rares atteintes localisées
 - pour valider le traitement chirurgical curateur,
 - pour évaluer la qualité de la résection et détection précoce de la récurrence

TNE de Grade 3 primitif inconnu (Ki 67=50%)

Métastases hépatiques diffuses, ganglionnaire sous
diaphragmatique

Masse pararectale gauche (primitif?),

Atteintes osseuses multiples sur TEP FDG
uniquement +++



TNE différenciées: maladies (plus) indolentes

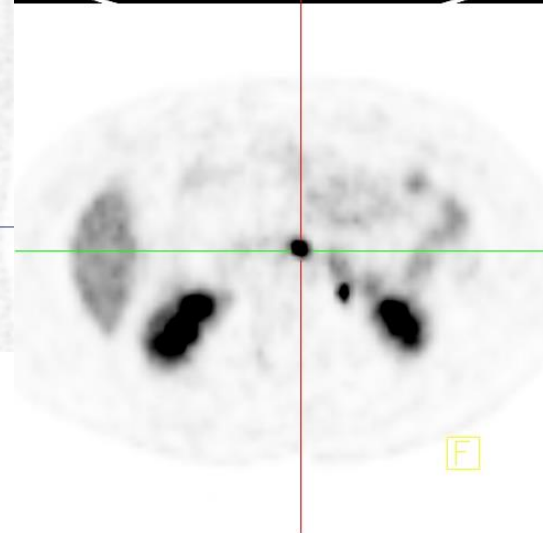
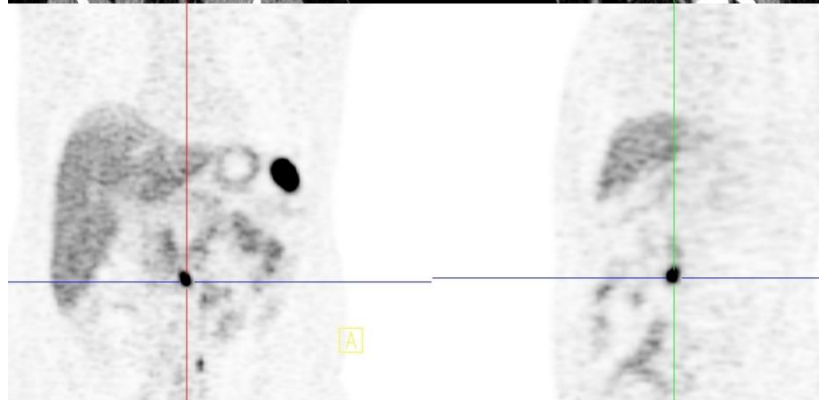
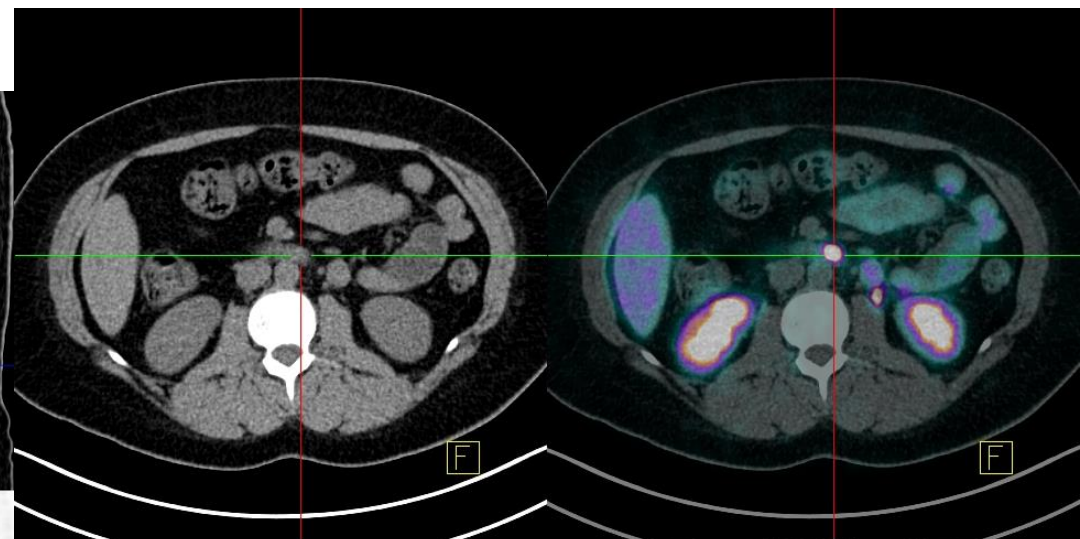
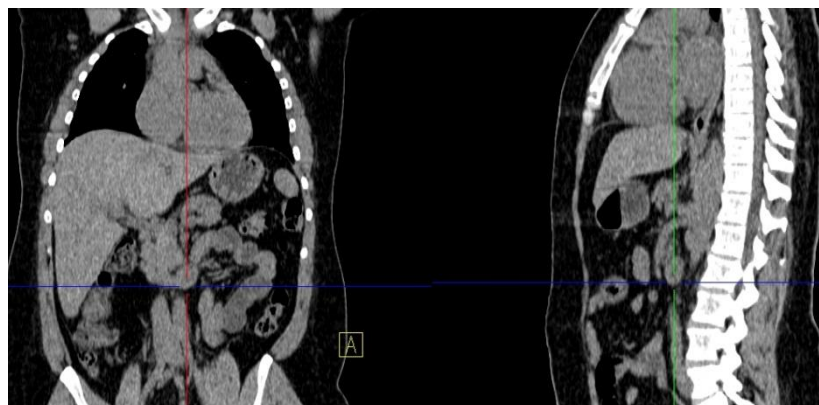


- Situation la plus fréquente
- Groupe plus hétérogène
- On a le temps (évolution sur plusieurs années)
- Bien caractériser et évaluer l'extension la maladie pour proposer la meilleure stratégie thérapeutique et de surveillance
- Savoir « re-caractériser » si modification de pente évolutive
- Exploration selon les 2 versants:
 - Traceurs de différenciation endocrine:
 - analogues de la somatostatine (Octreoscan et TEP-⁶⁸Ga-SMSa)
 - TEP-DOPA
 - Traceur d'agressivité/prolifération:
 - TEP-FDG

Imagerie des analogues radiomarqués de la SMS (SMSa)

- **Incontournable** qqs l'isotope: ^{111}In ou ^{68}Ga
- La surexpression des récepteurs SMS (sst 2+++) est une caractéristique des TNE différenciées
- L' imagerie des sst2 permet :
 - **Caractérisation in vivo** de la nature endocrine différenciée
 - **Bilan lésionnel corps entier**, performances améliorées par les ^{68}Ga -SMSa +++ avec un impact sur la prise en charge (25 à 50%)
 - **Intérêt pronostique** démontré (Garin JNM 2009, Bahri, JNM 2014; Naswa EJNM 2014)
 - **Approche théranostique**: PRRT

Gastrinome occulte détecté par la TEP-DOTANOC



TNE sous muqueuse de 15mm
Ki67 à 5%

Suivi par TEP-DOTANOC d'une probable TNE digestive avec masse mésentérique et évolution osseuse prédominante



FDG
DOTANOC
2014

DOTANOC
2017



Sélection et prédiction de la réponse à la PRRT

Octreoscan: Score de Krenning

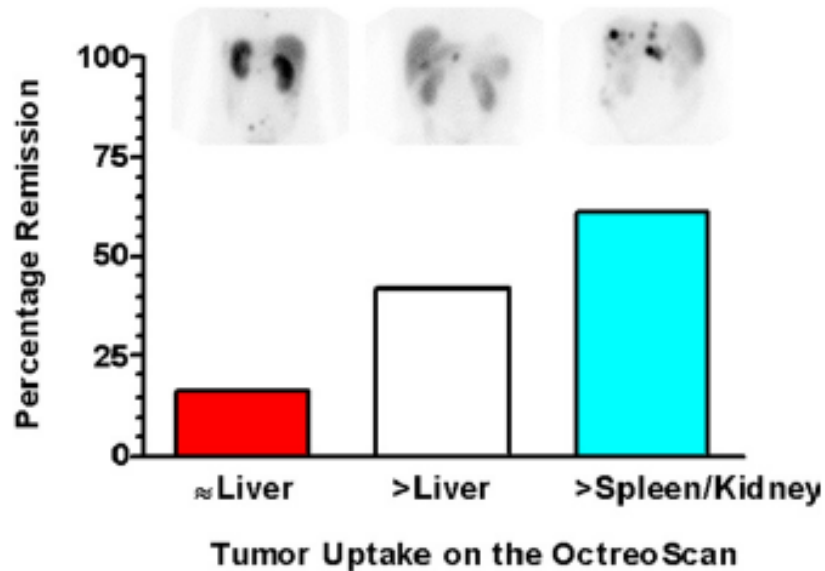
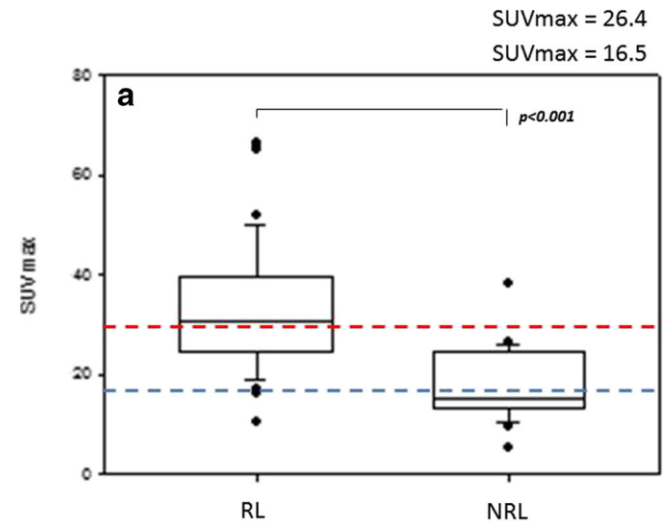


Figure 3 Relationship between the chances of achieving a tumor remission (minor response, partial remission, or complete remission) after treatment with $(^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3)\text{octreotate}$ and visually scored tumor uptake on the pretherapeutic OctreoScan. Examples of uptake scores are indicated. (Data from Kwekkeboom DJ et al.¹³) (Color version of figure is available online.)

TEP: meilleure cartographie des lésions, détection de lésions $\leq 1\text{ cm}$ = cibles idéales pour la PRRT au ^{177}Lu



C. Kratochwil 2014

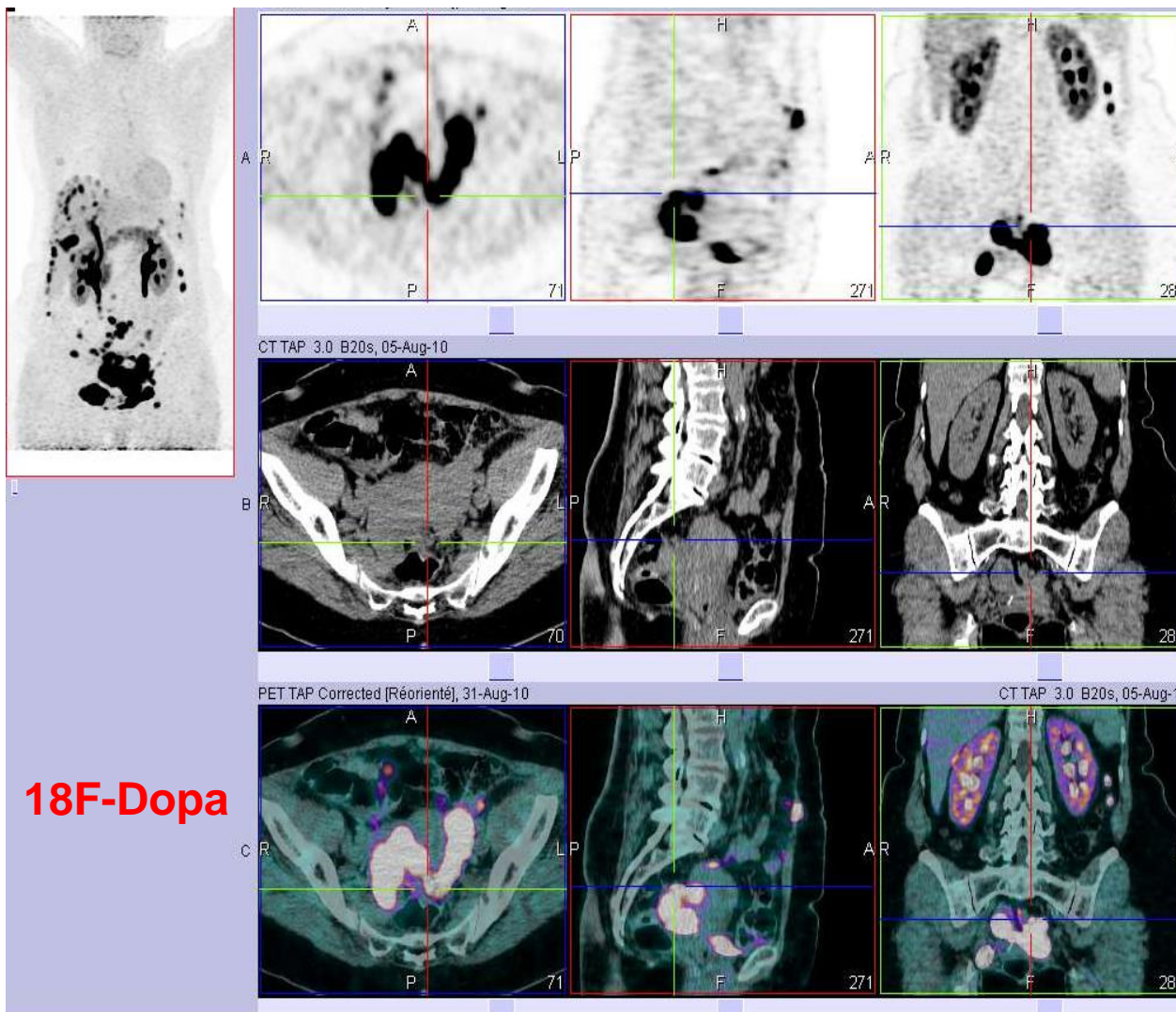
SUVmax DOTATOC $> 16,4$, ou ratio T/foie $> 2,2$
prédictifs d'une meilleure réponse à la PRRT à l'échelle lésionnelle

18F-DOPA

- Traceur moins étudié dans la littérature que les SMSa
- Intérêt plus limité / SMSa
 - N'est pas un agent théranostique
 - N'a pas de valeur pronostique rapportée
- Indications principales dans les TNE-GEP:
 - Bilan d'extension initial et suivi des TNE-GEP à sécrétion sérotoninergique (examen de première intention actuellement pour bilan d'extension des TNE de l'intestin grêle +++, >> Octreoscan)
 - Recherche du primitif occulte (Imperiale JNM 2014)
 - Permet la détection de lésion infra-radiologiques
 - Impact sur la prise en charge des patients: 25-30% (Montravers, JCEM 2009)
- Limitations: accessibilité médiocre et coût élevé (difficultés de synthèse)

TEP-DOPA > Octréoscan dans les TNE de l'intestin grêle

TE grêle OPR
Sérotonine: 1800



octreoscan

TEP-DOPA vs TEP-SMSa dans le bilan lésionnel des TNE de l'intestin grêle

- Pas de série publiée
- Résultats préliminaires de l'étude nantaise sur 29pts:
 - Performances de la TEP-DOPA semblent légèrement supérieures > TEP-DOTANOC
 - Intérêt surtout pour les TNE exprimant peu les sst,
 - l'évaluation de l'atteinte hépatique
 - recherche récidive
 - Complémentarité des 2 traceurs
 - Bilan lésionnel chez certains patients
 - Confirmation d'atteintes infra-radiologiques
 - A confirmer sur une série plus importante de pts

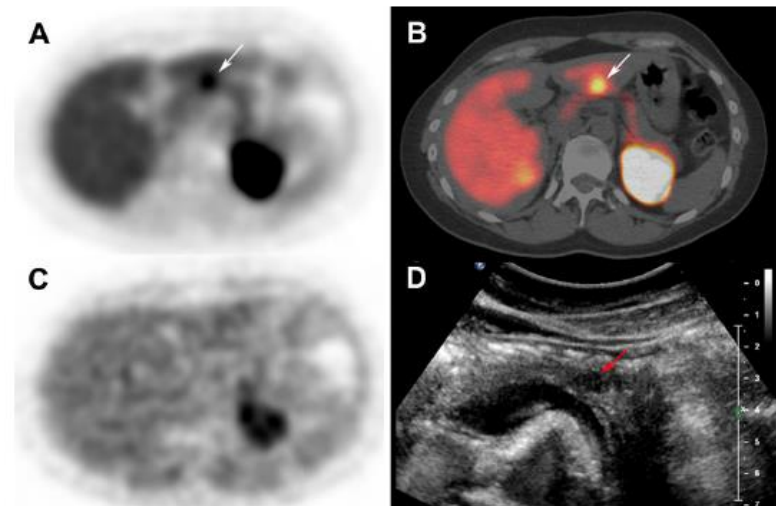
DOPA et TNE pancréas?



AMM pour l'exploration des insulinomes de l'enfant

Résultats décevants chez l'adulte particularité: fixation physiologique variable parfois intense du pancréas

Intérêt de la carbidopa 200mg PO et de clichés précoces pour la détection des insulinomes (Imperiale EJNM 2015)



TEP-FDG et TNE-GEP bien différenciées

- Ce que l'on sait:
 - Fixation du FDG devient prédominante / SMSa quand le Grade tumoral augmente
 - Au delà d'un Ki67>10%: meilleure sensibilité de la TEP-FDG / Octreoscan (Abgral JCEM 2010)
 - Fixation FDG décrite pour des TNE G1-G2, surtout pancréatiques (Kayani Cancer 2008; Partelli neuroOncol 2017...)
- Utilité de la TEP-FDG dans les TNE bien différenciées:
 - Bilan lésionnel / Recherche hétérogénéité lésionnelle
 - Recherche dédifférenciation (orientation des biopsies?)
 - Évaluation pronostique
 - Sélection des traitements? **Pas de seuil de Ki67!**

Facteur pronostique indépendant de la TEP-FDG dans les TNE métastatiques

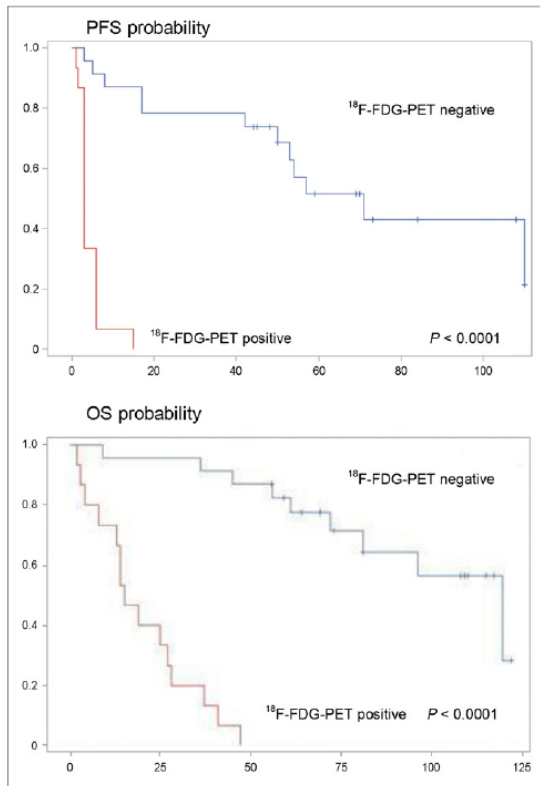


FIGURE 2. PFS and OS probabilities (time in mo) according to ^{18}F -FDG PET.

38Pts stade 4
 SUV max >4,5 ou
 Ratio SUVmax T/foie >2,5: 0% de survie à 4 ans
 Bahri et al. JNM 2014

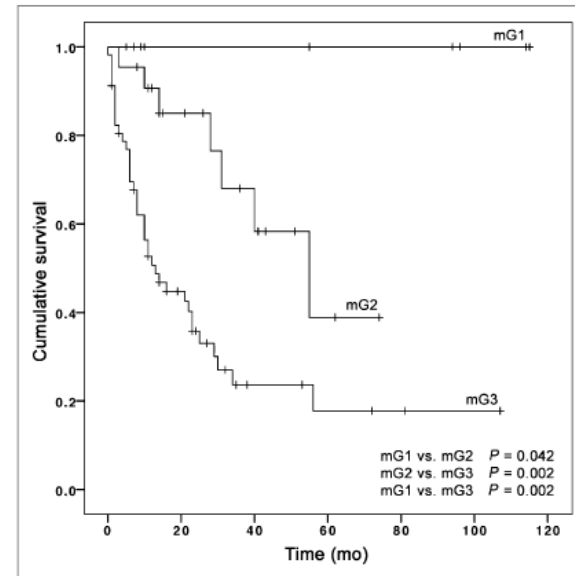
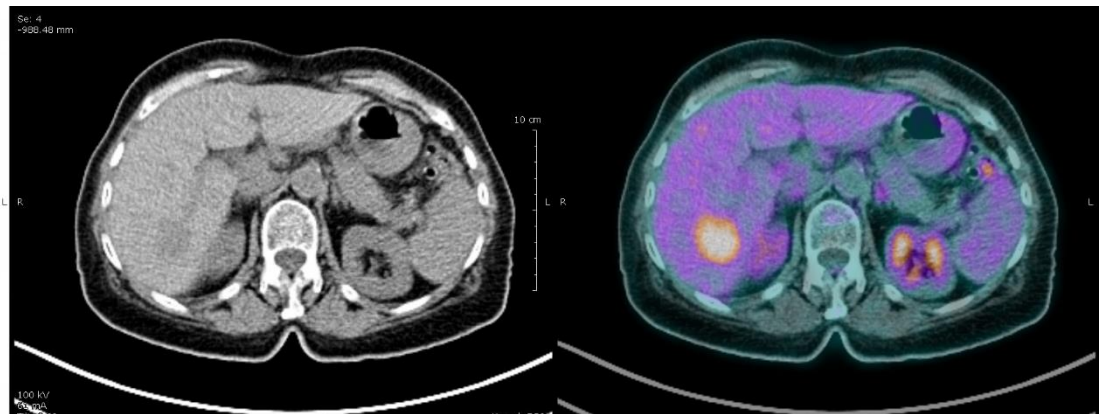
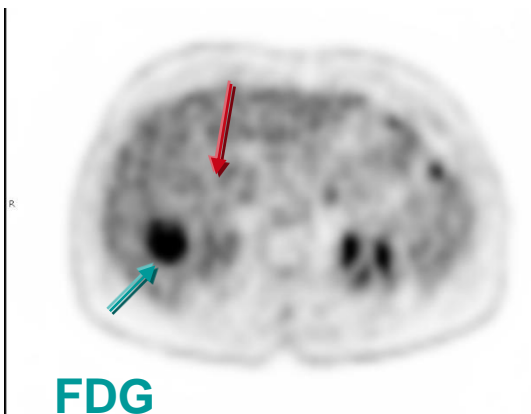
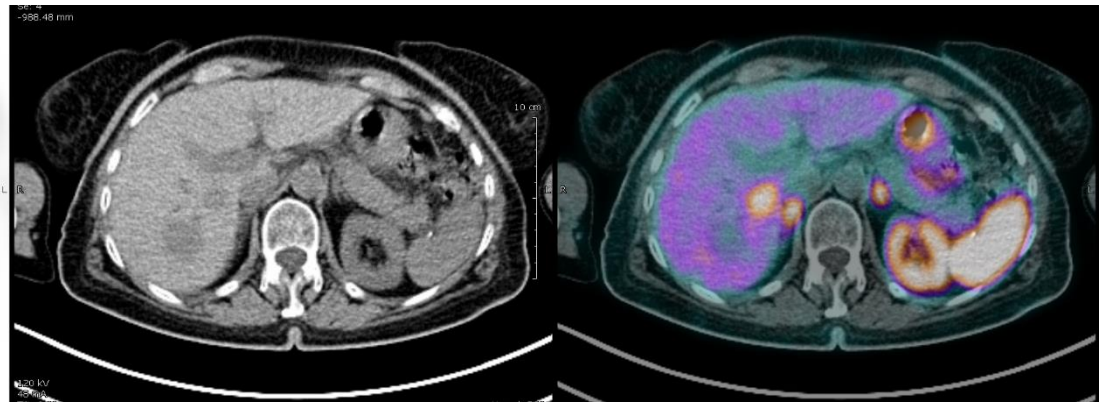
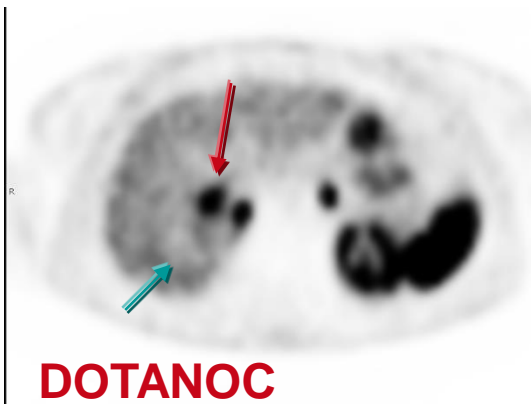


FIGURE 3. Impact of metabolic grading on overall survival as illustrated by Kaplan-Meier curves after stratification by T/L SUV ratio. Patients with T/L SUV ratio of 1–2.3 (mG2) and >2.3 (mG3) had median overall survival of 55 mo (95% CI, 27.2–82.9) and 13 mo (95% CI, 6.1–19.9), respectively. Median overall survival for patients with T/L SUV ratio < 1 (mG1) was not reached after 114 mo. Log-rank test was significant for all comparisons.

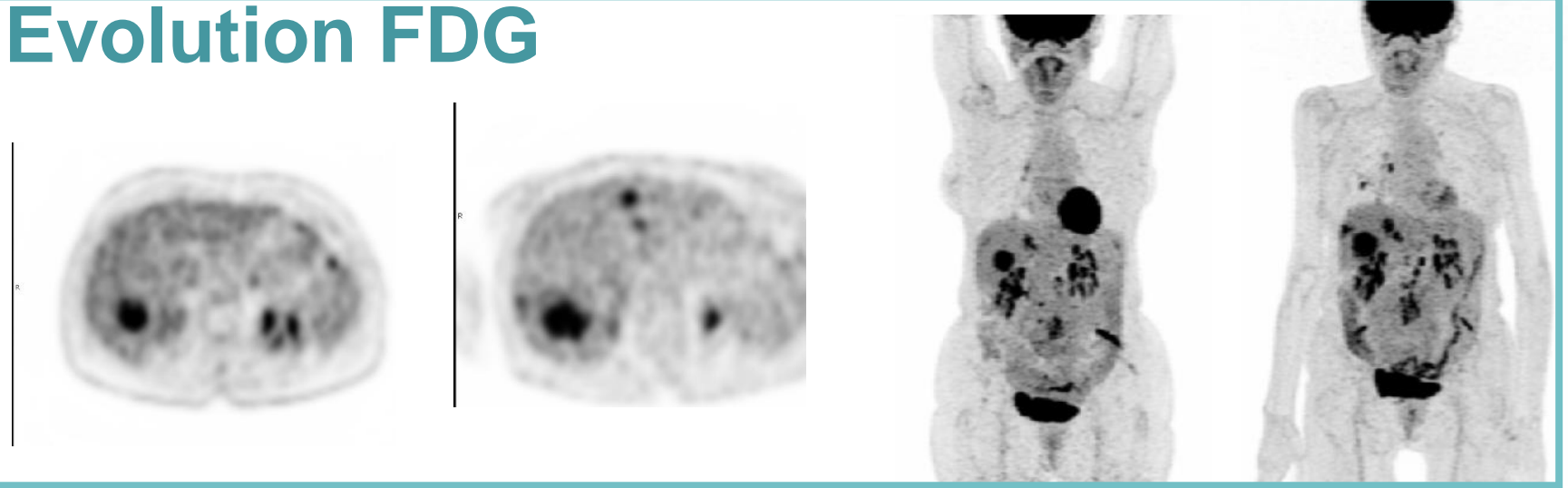
89pts stade 4
 Grades métaboliques ratio SUV max T/foie:
 mG1 < 1 à mG3 > 2,3
 Ezziddin et al. JNM 2014

Constataction d'une hétérogénéité lésionnelle (patiente de 80 ans, TNE grêle G2, Ki67 à 4%, multi focale, métastatique, non traitée)

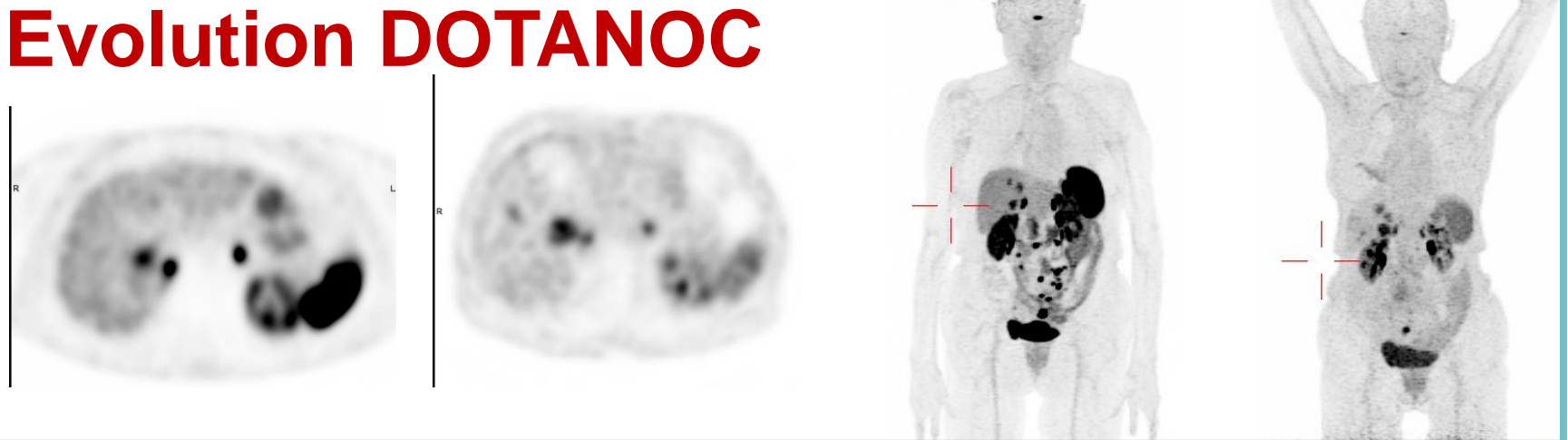


Suivi d'une hétérogénéité lésionnelle sur 2 ans sous SMSa

Evolution FDG

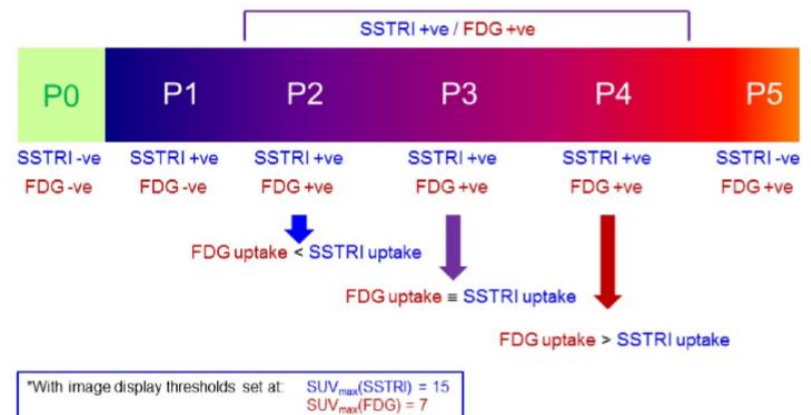


Evolution DOTANOC



TEP-FDG : sélection et prédiction de la réponse à la PRRT

- Patients FDG+: moins bons répondeurs à la PRRT (Severi EJNM 2013, Sansovini EJNM 2017)
- Lésions FDG + et sst+: Résultats prometteurs de l'association PRRT et chimiothérapie radiosensibilisante à base de 5FU (Kashyap EJNM 2015)
- Présence de lésions FDG exclusives: PRRT non indiquée; indication de chimiothérapie? (Chan critical reviews in oncology/hematology 2017)
- Score métabolique composite FDG/SMSa
“NETPET grade”(Chan Theranostics 2017)



Les examens d'imagerie fonctionnelle dans la prise en charge personnalisée des TNE-GEP

Analogues SMS

TEP de préférence, si disponible

- **Confirmer la nature endocrine différenciée**
- **Bilan d'extension lésionnel**
- **Pronostic** (expression des sst)
- **Théranostique** avant traitement par SMSa froids ou PRRT

TEP-DOPA

Si TNE du grêle ou sécrétion

sérotinergique

- Confirmer la nature endocrine différenciée
- **Bilan d'extension lésionnel exhaustif** en particulier si TEP-SMSa non disponible ou négative ou impact attendu sur la prise en charge thérapeutique

(¹²³I-mIBG)

Si TNE du grêle avec sécrétion

sérotinergique non contrôlée (option)

- **Intérêt théranostique**, avant traitement par ¹³¹I-mIBG thérapeutique

TEP-FDG

TNE de grade 3 ou peu différenciées:

- en première intention

TNE bien différenciées:

- Évaluation de l'agressivité tumorale
- Pronostic
- Recherche d'une hétérogénéité lésionnelle / compléter le bilan d'extension lésionnel

Décision thérapeutique selon avis multidisciplinaire

Imagerie Morphologique

TDM multi-phase, IRM...

Terrain

Âge, co-morbidités, état général...

Anatomo-pathologie

Différenciation, prolifération...

Syndrome fonctionnel

Clinico-biologique

**Merci de votre
attention!**

