



Disponible en ligne sur : ASJP

e-AJHR

e-Algerian Journal
Health & Research

<https://asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/968>



Revue de la littérature

Tumeurs neuroendocrines : manifestations cliniques et métaboliques, apport diagnostique et thérapeutique de la médecine nucléaire

Neuroendocrine Tumors: Clinical and Metabolic Manifestations and the Emerging Role of Nuclear Medicine and Theranostics

Zahira CHIKH SALAH^{a,c}, Karim ZEMMOURI^{b,c}, Nabila CHAHER^{b,c}, Nadia OUMNIA^{a,c}, Said TAHARBOUCHT^{a,c}

^a Service de Médecine Interne, EHS Salim ZEMIRLI;

^b Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, EHS Salim ZEMIRLI;

^c Université des Sciences Médicales, Faculté de médecine d'Alger, Algérie

Auteur correspondant : Zahira CHIKH SALAH, Maître de conférences « A » en médecine interne, Université des Sciences Médicales de la santé, Faculté de médecine d'Alger, Algérie. Adresse e-mail : z.chikhsalah@gmail.com, chikhsalahzahira10@gmail.com, sabah207@hotmail.fr.

Résumé

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) regroupent des entités tumorales variées issues du système neuroendocrinien diffus, siégeant principalement au niveau digestif, pancréatique et bronchopulmonaire. L'accroissement de leur incidence ces dernières années s'explique essentiellement par la généralisation des explorations endoscopiques et le perfectionnement de l'imagerie morpho-fonctionnelle. Le tableau clinique des TNE s'avère multiforme, conditionné par le siège primitif, le grade histologique, la masse tumorale et l'activité sécrétoire. Les formes fonctionnelles se traduisent par une hypersécrétion d'amines ou de peptides responsables de syndromes endocriniens complexes et de désordres métaboliques majeurs. À l'inverse, les TNE non fonctionnelles restent longtemps pauci symptomatiques, révélées tardivement par un effet de masse ou un envahissement métastatique. L'avènement de la médecine nucléaire a révolutionné leur prise en charge : l'imagerie des récepteurs de la somatostatine en TEP/TDM aux analogues du Gallium-68 offre désormais une cartographie lésionnelle optimale, guidant l'indication de la radiothérapie interne vectorisée (RIV). Cette stratégie théranostique constitue un pilier fondamental de la médecine de précision dans les TNE avancées.

© 2026e-AJHR. Tous droits réservés

Mots clés : tumeurs neuroendocrines, syndrome carcinoïde, manifestations métaboliques, TEP/TDM au gallium-68, radiothérapie interne vectorisée.

Abstract

Neuroendocrine tumors (NETs) comprise a diverse spectrum of neoplasms originating from the diffuse neuroendocrine system, predominantly affecting the gastroenteropancreatic tract and lungs. Their rising reported incidence over recent decades largely reflects diagnostic refinements, broader adoption of digestive endoscopy, and advancements in hybrid molecular imaging. Clinical presentation is highly variable, dictated by primary site, histological grade, staging, and tumor secretory status. Functional NETs display hormonal hypersecretion, triggering distinct clinical syndromes and severe metabolic dysregulations. Conversely, non-functional tumors typically present late, manifesting through mass effect or metastatic disease. Modern nuclear medicine has reshaped the NET paradigm: somatostatin receptor PET/CT using ⁶⁸Ga-labeled peptides provides precise tumor characterization and staging while accurately selecting candidates for peptide receptor radionuclide therapy (PRRT). This theranostic model represents a cornerstone of personalized care for advanced neuroendocrine malignancies.

© 2026 e-AJHR. All rights reserved.

Keywords: neuroendocrine tumors, carcinoid syndrome, metabolic manifestations, gallium-68 PET/CT, peptide receptor radionuclide therapy (PRRT).

Introduction

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs rares issues des cellules neuroendocrines. Ces cellules disposent des propriétés à la fois neuronales et endocrines leur permettant de produire, stocker et sécréter de multiples hormones, peptides et amines biogènes [1]. Elles représentent un tableau clinique très large allant des formes indolentes aux carcinomes neuroendocrines agressifs [2].

L'incidence des TNE digestives a connu une augmentation considérable ces deux dernières décennies, traduisant une multiplication par un facteur de 4 à 7 selon les registres épidémiologiques internationaux [3]. Cette évolution est essentiellement liée au progrès des moyens diagnostiques, à l'usage plus large des techniques endoscopiques et au développement de l'imagerie fonctionnelle. Le diagnostic se base sur une approche multidisciplinaire associant la biologie, l'imagerie conventionnelle et métabolique [4].

1. Épidémiologie et classification OMS 2022 des tumeurs neuroendocrines

Les données du programme américain SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) font état d'une incidence annuelle excédant 7 cas pour 100 000 individus, alors qu'elle s'établissait en deçà de 2 cas pour 100 000 au cours des années 1970 [3].

Les localisations les plus fréquentes sont : intestin grêle (25 à 30 %) ; rectum (15 à 20 %) ; pancréas (10 à 15 %) ; poumons (20 à 25 %) ; appendice (5 à 10 %) estomac (5 à 8 %) [4].

L'âge médian au diagnostic se situe généralement entre la 5^e et la 7^e décennie, avec une légère prédominance féminine dans certaines séries digestives [5].

Les TNE se distinguent par l'expression membranaire de récepteurs couplés aux protéines G (notamment les récepteurs de la somatostatine) et leur potentiel sécrétoire.

Dans environ 20 à 30 % des cas, ces tumeurs sont dites « fonctionnelles » et se révèlent par un syndrome d'hypersécrétion hormonale (sérotonine, insuline, gastrine). Les formes non fonctionnelles restent longtemps cliniquement asymptomatiques, expliquant la fréquence des découvertes fortuites ou à un stade d'emblée métastatique [6].

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) se fonde actuellement sur deux critères fondamentaux : le degré de différenciation histologique et de l'indice de prolifération cellulaire (Ki-67) [7]. Cette classification distingue les tumeurs neuroendocrines bien différenciées (NET). Elles conservent les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules neuroendocrines normales et expriment généralement les récepteurs de la somatostatine [8]. On note trois grades :

Grade 1 (G1) : Ki-67 < 3 % ; < 2 mitoses / 2 mm² ; évolution généralement lente avec un bon pronostic.

Grade 2 (G2) : Ki-67 entre 3 % et 20 % ; présence de 2 à 20 mitoses / 2 mm². Ce sont des tumeurs à agressivité intermédiaire.

Grade 3 (G3) : Ki-67 > 20 % ; différenciation morphologique conservée et comportement biologique plus agressif. Ensuite, les carcinomes neuroendocrines peu différenciés (NEC). Ils se caractérisent par une forte activité mitotique ; un Ki-67 souvent supérieur à 50 % ; une croissance rapide ; une dissémination métastatique précoce et un pronostic défavorable.

Les NEC comprennent les carcinomes à petites cellules et les carcinomes à grandes cellules.

Cette distinction entre NET G3 et NEC forme l'une des principales avancées des classifications récentes car elle conditionne les choix thérapeutiques et le pronostic [7].

2. Physiopathologie des tumeurs neuroendocrines

L'oncogenèse neuroendocrine est dû à une altération progressive des voies de signalisation régulant le cycle cellulaire, la différenciation et la sénescence. Les axes PI3K/AKT/mTOR, les mutations du gène MEN1, les complexes DAXX/ATRX ainsi que des remaniements épigénétiques contribuent dans la transformation tumorale [9].

Sur le plan fonctionnel, certaines TNE préservent leur capacité de synthèse hormonale. La sécrétion incontrôlée d'hormones ou d'amines biogènes est à l'origine de manifestations cliniques (sérotonine dans les tumeurs carcinoïdes ; insuline dans les insulinomes ; gastrine dans les gastrinomes ; glucagon dans les glucagonomes ; peptide vasoactif intestinal (VIP) dans les VIPomes ; somatostatine dans les somatostatinoïdes) [2].

Ces dysfonctionnements entraînent des perturbations métaboliques, capables de révéler la maladie à un stade précoce, bien avant la découverte de la lésion primitive. Dans les TNE pancréatiques sporadiques, l'inactivation du gène MEN1 est observée dans près de 40 % des cas. Les mutations de DAXX et ATRX sont également fréquentes et associées à des profils évolutifs particuliers [10].

Une caractéristique fondamentale de la biologie des TNE bien différenciées se trouve dans la surexpression membranaire des récepteurs de la somatostatine, principalement les sous-types SSTR2 et SSTR5 [11]. Cette particularité biologique constitue la base de l'imagerie moléculaire et des approches théranostiques modernes [12].

3. Manifestations cliniques

L'hétérogénéité clinique des TNE est la cause principale du retard diagnostique, dont le délai moyen oscille entre 05 et 07 ans selon plusieurs séries rétrospectives [1].

3.1 Manifestations liées à l'effet tumoral

Les TNE non fonctionnelles forment près de 70 à 80 % des cas. Elles se présentent

par un effet de masse local ou l'envahissement des structures contiguës [2].

Tumeurs gastro-intestinales

Les TNE digestives peuvent se présenter par : douleurs abdominales chroniques ; nausées et vomissements ; troubles de transit (constipation ou diarrhée); hémorragie digestive ; syndrome occlusif ou de perforation digestive dans les formes évoluées [7].

Tumeurs pulmonaires

Les TNE bronchopulmonaires peuvent se révéler par : dyspnée ; toux chronique ; hémoptysie; infections respiratoires récidivantes ou atélectasie secondaire à l'obstruction bronchique [9].

Tumeurs pancréatiques

Les TNE pancréatiques non fonctionnelles sont souvent découvertes à un stade avancé. Les principaux signes cliniques: douleurs épigastriques ; amaigrissement; ictère obstructif par compression biliaire ; masse abdominale palpable ou un tableau d'une pancréatite aiguë ou chronique [2].

3.2 Manifestations liées aux métastases

Au moment du diagnostic initial, 40 à 60 % des patients présentent déjà une maladie métastatique [7].

Métastases hépatiques

Les métastases hépatiques composent la localisation secondaire la plus fréquente et peuvent occasionner : des coliques hépatiques ; gêne abdominale ; hépatomégalie ; ascite ; allant vers un tableau d'insuffisance hépatique dans les formes avancées.

La présence de métastases hépatiques favorise le passage systémique des hormones sécrétées et représente un facteur déterminant dans l'apparition du syndrome carcinoïde.

Métastases osseuses

Les localisations osseuses sont remarquées principalement dans les TNE de haut grade et les formes métastatiques évoluées. Elles peuvent déclencher des douleurs osseuses ; fractures pathologiques ; compression médullaire ou hypercalcémie tumorale.

Métastases ganglionnaires et pulmonaires

Les adénopathies profondes peuvent être asymptomatiques ou à l'origine d'un syndrome compressif. Les métastases pulmonaires peuvent entraîner une altération progressive de la fonction respiratoire.

3.3 Manifestations métaboliques

Les anomalies métaboliques rencontrées dans les TNE résultent principalement de l'hypersécrétion hormonale, des complications tumorales ou de l'état catabolique [13].

Syndrome carcinoïde

Le syndrome carcinoïde représente la complication fréquente des TNE digestives avec métastases hépatiques, liée au passage systémique direct de la sérotonine et des médiateurs vasoactifs [10].

Le tableau clinique associe classiquement : douleurs abdominales ; flushs vasomoteurs récidivants ; diarrhée sécrétoire chronique ; dyspnée paroxystique et un bronchospasme [14].

Cardiopathie carcinoïde

Cette complication est observée chez 20 à 50 % des patients présentant un syndrome carcinoïde prolongé [3]. Elle se définit par des dépôts d'endofibrose atteignant préférentiellement les valves cardiaques droites (insuffisance tricuspide et sténose pulmonaire), évoluant vers une insuffisance cardiaque droite avec œdèmes des membres inférieurs et ascite.

4. Formes cliniques et métaboliques des TNE

Les conséquences métaboliques peuvent être significatives, allant d'hypoglycémies sévères à des troubles hydro-électrolytiques ou à des états de dénutrition avancés [9].

4.1 Hyperproduction de sérotonine

La conversion excessive du tryptophane en sérotonine induit une diminution des réserves de tryptophane et un déficit en vitamine B3 qui peut générer la pellagre. Le tableau clinique est marqué par une dermatite photosensible ; diarrhée ; troubles

neuropsychiatriques [11]. On peut constater une démence dans les formes sévères.

4.2 Hypoglycémie de l'insulinome

L'insulinome est la TNE pancréatique fonctionnelle fréquente. Les manifestations métaboliques reposent sur les hypoglycémies récurrentes ; hyperinsulinisme endogène ; élévation du peptide C et suppression inappropriée de la cétogenèse [13].

Les crises sévères peuvent causer des convulsions ; coma et accidents cardiovasculaires.

Hypergastrinémie du gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison)

L'excès de gastrine occasionne des ulcérations digestives multiples ; douleurs épigastriques ; diarrhée chronique et malabsorption. Les complications métaboliques englobent l'hypergastrinémie ; hypersécrétion d'acide gastrique ; hypokaliémie ; déshydratation et dénutrition [15].

Hyperglucagonémie du glucagonome

Le glucagonome se manifeste par hyperglycémie ; diabète sucré ; syndrome catabolique majeur ; hypoaminoacidémie amaigrissement ; stomatite ; glossite et thromboses veineuses. L'érythème nécrolytique migrateur constitue le signe clinique évocateur [11].

VIPome

Le VIPome est générateur du syndrome WDHA (Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria). Les principales perturbations métaboliques sont diarrhée aqueuse profuse ; hypokaliémie sévère ; acidose métabolique ; insuffisance rénale fonctionnelle troubles hydro-électrolytiques majeurs et faiblesse musculaire [16].

Somatostatine

L'hypersécrétion de somatostatine cause une inhibition des sécrétions digestives ; stéatorrhée ; lithiase biliaire ; diabète modéré ; malabsorption et des carences nutritionnelles multiples [10].

Dénutrition et sarcopénie

Les TNE anciens sont fréquemment associées à un amaigrissement ; sarcopénie ; hypoalbuminémie ; déficit en vitamines liposolubles ; anémie ferriprive ou inflammatoire et déficit en vitamine B12 et troubles hydro-électrolytiques [15].

Ces anomalies contribuent à l'altération de la qualité de vie et du pronostic.

5. Démarche diagnostique et imagerie moléculaire

En raison de la diversité biologique des TNE, une stratégie exploratoire est indispensable pour établir le diagnostic, le pronostic et la conduite thérapeutique.

5.1 Biomarqueurs biologiques

Les biomarqueurs jouent un rôle essentiel dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le suivi thérapeutique des TNE.

Chromogranine A

La chromogranine A (CgA) demeure le bio marqueur universel, augmenté dans 60 à 90 % des TNE bien différenciées [10]. Elle constitue un excellent indicateur de la masse tumorale et de la réponse thérapeutique. Cependant, sa spécificité est limitée car elle peut être élevée dans : l'insuffisance rénale ; l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons ; certaines maladies inflammatoires ; l'insuffisance hépatique.

Acide 5-hydroxy-indolacétique (5-HIAA)

Dosage des métabolites de la sérotonine sur urines des 24 heures. Marqueur spécifique du syndrome carcinoïde, corrélé au risque de cardiopathie carcinoïde et à la charge tumorale hépatique [14].

Marqueurs hormonaux ciblés

Selon le contexte clinique, de multiples dosages hormonaux peuvent être effectués : insulínémie et peptide C ; gastrinémie ; glucagonémie ; VIP plasmatique ; somatostatine ; ACTH et GHRH.

Neuron Specific Enolase (NSE)

La NSE est dosée préférentiellement dans les carcinomes neuroendocrines peu différenciés (NEC) de haut grade, signant

une évolutivité rapide et un pronostic réservé [1].

La Gastrine

Le syndrome Zollinger-Ellison provoque une hypersécrétion d'acide responsable d'ulcères et de diarrhée, confirmé par une gastrinémie à jeun > 10 fois la Normal avec un pH gastrique < 2. En cas d'élévation modérée de la gastrinémie (2 à 10 fois la Normal), le test à la sécrétine est indispensable et montre une hausse paradoxale (> 120 pg/mL) [10]. L'interprétation impose d'écarter les causes non tumorales d'hypergastrinémie, notamment la gastrite atrophique de Biermer, l'infection à H. pylori et la maladie rénale [2].

5.2 Imagerie conventionnelle et moléculaire

Parallèlement, la médecine nucléaire a transformé la prise en charge de ces tumeurs. L'imagerie moléculaire des récepteurs de la somatostatine et le développement du concept de théranostique ont permis d'améliorer la précision diagnostique, l'évaluation pronostique et les résultats thérapeutiques des patients atteints de TNE [11].

Imagerie morphologique (TDM / IRM) :

Essentielle pour la mesure des diamètres tumoraux, l'analyse de la vascularisation au temps artériel tardif et pour le bilan des métastases hépatiques.

Échoendoscopie digestive : Examen clé pour les lésions pancréatiques et duodénales. Elle guide la cytoponction à l'aiguille fine pour caractérisation histologique et calcul du Ki-67 [17].

Apport de la médecine nucléaire et le concept de théranostique

L'utilisation de radiopharmaceutiques spécifiques en imagerie moléculaire (comme la TEP-DOTATOC ou la scintigraphie des récepteurs) constitue l'examen de référence pour le diagnostic, le bilan d'extension et la sélection des patients éligibles à la radiothérapie interne vectorisée (PRRT) [14]. Sachant que la plupart des TNE bien différenciés

surexpriment les récepteurs de la somatostatine (SST).

Le concept de théranostique associe diagnostic et traitement représente une avancée dans la prise en charge des TNE [17]. Il repose sur l'utilisation des récepteurs de la somatostatine comme cible commune pour le diagnostic par TEP au ^{68}Ga -DOTA-peptides et le traitement par radiothérapie interne vectorisée au ^{177}Lu -DOTATATE [18]. Cette technique personnalisée permet un traitement ciblé des lésions exprimant les SSSTR, améliorant significativement le contrôle tumoral et la survie sans progression [6]. Les avancées modernes, incluant l'actinium-225, le cuivre-64 et les nouveaux radiopharmaceutiques, ouvrent des perspectives prometteuses dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire et personnalisée [11].

L'Octréoscan (Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine)

Il est moins performant que la TEP au Gallium, l'Octréoscan utilise de l'Indium-111 couplé à de l'octréotide. Cet examen reste utilisé si la TEP au Gallium n'est pas disponible, mais il offre une moins bonne résolution spatiale et s'étale souvent sur 24 à 48 heures [12].

6. Stratégies thérapeutiques

La prise en charge des TNE est pluridisciplinaire et discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée [1- 18]. Elle prend en compte l'origine anatomique, le grade histologique (Ki-67), le stade TNM, le caractère fonctionnel et l'état général du patient.

6.1-Contrôle des syndromes sécrétoires

Le contrôle hormonal représente une urgence médicale parallèle aux traitements antitumoraux :

Syndrome carcinoïde : Analogues de la somatostatine (ASS : octréotide LP, lanréotide). En cas de diarrhée sécrétoire réfractaire, recours à l'inhibiteur de la synthèse de sérotonine [2- 19].

Gastrinome : IPP à forte dose en continu [5].

Insulinome : Fractionnement des apports glucidiques, diazoxide, ou évérolimus dans les formes métastatiques [10].

6.2. TNE Localisées (Non métastatiques)

La chirurgie carcinologique est le seul traitement à visée curative. Elle cible les tumeurs symptomatiques, de plus de 20 mm ou agressives [14, 20]. L'opération associe l'exérèse de la tumeur et un curage ganglionnaire. Après résection complète, aucun traitement adjuvant n'est suggéré [16].

6.3. TNE avancées ou métastatiques

En situation métastatique non résécable, la stratégie dépend à l'évolutivité, la charge tumorale et l'expression des récepteurs de la somatostatine [19]. Les analogues de la somatostatine (lanréotide, octréotide) font le traitement de choix des TNE bien différenciées lentement progressives pour leur double effet anti sécrétoire et antiprolifératif. En cas de progression, la radiothérapie interne vectorisée est indiquée si la TEP au ^{68}Ga -Dotatoc confirme une forte fixation [14,18]. Les thérapies ciblées (évérolimus, sunitinib, cabozantinib) offrent des options validées pour bloquer la progression tumorale. Enfin, la chimiothérapie est réservée aux formes plus agressives [16].

6.4- Traitements Locorégionaux hépatiques

Pour les métastases hépatiques non résécables, les techniques de radiologie interventionnelle (chimioembolisation artérielle hépatique, embolisation blante, ablation par radiofréquence ou micro-onde) favorisent une réduction tumoral significative et le contrôle des symptômes sécrétoires [18].

Conclusion

Les manifestations cliniques et métaboliques des tumeurs neuroendocrines sont très hétérogènes. Les symptômes peuvent être secondaires à la croissance

tumorale ou à une hypersécrétion hormonale responsable de syndromes endocriniens parfois grave [2- 6].

Les progrès modernes réalisés dans la compréhension de leur biologie ont permis le développement d'approches diagnostiques et thérapeutiques innovantes basées sur l'imagerie moléculaire et le concept de théranostique [12]. La TEP/TDM aux analogues de la somatostatine marqués au gallium-68 est devenue la technique de référence pour la précision et la stadification des TNE bien différenciées [13]. La radiothérapie interne vectorisée au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE a considérablement amélioré le pronostic des formes avancées exprimant les récepteurs de la somatostatine [10]. Une approche pluridisciplinaire demeure indispensable pour assurer une prise en charge efficace de ces patients [17].

Références bibliographiques

1. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844-860. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.304. PMID:32272208.
2. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):471-487. doi:10.3322/caac.21493. PMID:30295930.
3. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335-1342. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589. PMID:28448665.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Digestive System Tumours*. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
5. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212-244. doi:10.1159/000471879. PMID:28355596.
6. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):115-154. doi:10.1007/s12022-022-09708-2. PMID:35294740.
7. Lamarca A, Bartsch DK, Caplin M, Kos-Kudła B, Kjaer A, Partelli S, 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. doi:10.1111/jne.13423. PMID:38977327.
8. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, Dobson R, Prasad V, Pascher A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol*. 2022;34(7):e13146. doi:10.1111/jne.13146. PMID:35613326.
9. Singh S, Moody L, Chan DL, Metz DC, Strosberg J, Asmis T, et al. Follow-up

- Recommendations for Completely Resected Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1597-1604. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2428. PMID:30054622.
10. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, Pavel M, Klimstra D, Frilling A, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):e435-e446. doi:10.1016/S1470-2045(15)00186-2.
 11. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, Graham M, Heaney AP, Herrmann K, et al. Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2018;59(1):66-74. doi:10.2967/jnumed.117.202275. PMID:29025982.
 12. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruzsniwski PB, Bodei L, Hendifar A, et al. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1752-1763. doi:10.1016/S1470-2045(21)00572-6. PMID:34793718.
 13. Hope TA, Bodei L, Chan JA, El-Haddad G, Fidelman N, Kunz PL, et al. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of 177Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med.* 2020;61(2):222-227. doi:10.2967/jnumed.119.240911.
 14. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-135. doi:10.1056/NEJMoa1607427. PMID:28076709.
 15. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruzsniwski PB, Bodei L, Hendifar A, et al. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1752-1763. doi:10.1016/S1470-2045(21)00572-6. PMID:34793718.
 16. Singh S, Halperin DM, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, et al. 177Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2024;403(10446):2807-2817. doi:10.1016/S0140-6736(24)00701-3. PMID:38851203.
 17. Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, Berthelsen AK, Mortensen J, Oturai P, et al. Head-to-head comparison of 64Cu-DOTATATE and 68Ga-DOTATOC PET/CT: a prospective study of 59 patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2017;58(3):451-457. doi:10.2967/jnumed.116.180430. PMID:27660147.
 18. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system.

Histopathology. 2020;76(2):182-188.
doi:10.1111/his.13975.

19. Navalkissoor S, Gnanasegaran G, Grossman A. Optimisation of radioligand therapy in neuroendocrine tumours: current and evolving evidence. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(11):e13208.
doi:10.1111/jne.13208.
PMID:36346690.
20. Alevroudis E, Spei ME, Chatziioannou SN, et al. Clinical utility of ^{18}F -FDG PET in neuroendocrine tumors prior to peptide receptor radionuclide therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13(8):1813.
doi:10.3390/cancers13081813.