



**HAL**  
open science

# Performance diagnostique de la TEP/TDM au 68Ga-DOTATOC dans les tumeurs neuroendocrines colorectales drivant de l'intestin postérieur (hindgut) et impact sur le prise en charge des patients

Pierre Delabie

## ► To cite this version:

Pierre Delabie. Performance diagnostique de la TEP/TDM au 68Ga-DOTATOC dans les tumeurs neuroendocrines colorectales drivant de l'intestin postérieur (hindgut) et impact sur le prise en charge des patients. Médecine nucléaire. 2021. dumas-03847938

**HAL Id: dumas-03847938**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03847938>**

Submitted on 10 Nov 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DES ANTILLES  
ANNÉE 2021

FACULTÉ DE MÉDECINE  
HYACINTHE BASTARAUD  
N°2021ANTI0594

**PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE LA TEP/TDM  
AU <sup>68</sup>Ga-DOTATOC DANS LES TUMEURS  
NEUROENDOCRINES COLORECTALES DÉRIVANT  
DE L'INTESTIN POSTÉRIEUR (HINDGUT) ET  
IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS**

**THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement à l'Université de Paris

Le vendredi 26 Février 2021

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Par

**Pierre DELABIE**

Examineurs de la thèse : Madame le Pr Rachida LEBTAHI (Présidente)

Madame le Pr Françoise MONTRAVERS (directrice)

Monsieur le Pr Karim FARID

Monsieur le Pr David FUKS

Monsieur le Dr Éric BAUDIN

Thèse de la Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud, soutenue à l'Université de Paris pour le compte de l'Université des Antilles.



**Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY**  
**Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO**  
**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Christophe DELIGNY**

<b><u>Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers</u></b>	
<b>Pascal BLANCHET</b>	<b>Chirurgie Urologique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
<b>André-Pierre UZEL</b>	<b>Chirurgie Orthopédique et Traumatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
<b>Pierre COUPPIE</b>	<b>Dermatologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
<b>Suzy DUFLO</b>	<b>ORL – Chirurgie Cervico-Faciale</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
<b>Eustase JANKY</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
<b>François ROQUES</b>	<b>Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
<b>Jean ROUDIE</b>	<b>Chirurgie Digestive</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
<b>André CABIE</b>	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
<b>Philippe CABRE</b>	<b>Neurologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61
<b>Raymond CESAIRE</b>	<b>Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
<b>Michel CARLES</b>	<b>Réanimation Médicale et Chirurgicale – Brûlés - Anesthésiologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 10 10
<b>Annie LANNUZEL</b>	<b>Neurologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

(Suite)

<b>Louis JEHEL</b>	<b>Psychiatrie Adulte</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
<b>Mathieu NACHER</b>	<b>Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
<b>Magalie DEMAR - PIERRE</b>	<b>Parasitologie et Infectiologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
<b>Vincent MOLINIE</b>	<b>Anatomie Cytologie Pathologique</b> CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
<b>Philippe KADHEL</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
<b>Michel DEBANDT</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
<b>Karim FARID</b>	<b>Médecine Nucléaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
<b>Mehdi MEJDOUBI (disponibilité)</b>	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
<b>Rémi NEVIERE</b>	<b>Physiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Sébastien BREUREC</b>	<b>Bactériologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
<b>Félix DJOSSOU</b>	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
<b>Nicolas VENISSAC</b>	<b>Chirurgie thoracique et cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Moustapha DRAMÉ</b>	<b>Épidémiologie, Économie de la Santé</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Christophe DELIGNY</b>	<b>Médecine Interne</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
<b>Narcisse ELENGA</b>	<b>Pédiatrie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
<b>Nadège CORDEL</b>	<b>Dermatologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

(Suite)

<b>Harold MERLE</b>	<b>Ophthalmologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Pierre-Marie ROGER</b>	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Maturin TABUE TEGUO</b>	<b>Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Antoine ADENIS</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b> Tél. : 0594 39 50 50
<b>Bertrand De TOFFOL</b>	<b>Neurologie</b> Tél. : 0594 39 50 50
<b>Louis-Etienne GAYET</b>	<b>Chirurgie orthopédique et traumatologique</b> Tél. : 0590 55 20 00
<b>HATEM Kallel</b>	<b>Médecine intensive-réanimation</b> Tél. : 0594 39 50 50
<b>PUGET Stephanie</b>	<b>Neurochirurgie</b> Tél. : 0596 55 20 00

## **Professeurs Associés**

<b>Papa Ngalgou GUEYE</b>	
<b>Hossein MEHDAOUI</b>	

## **Professeur Emérite**

<b>Jean-Louis ROUVILLAIN</b>	<b>Chirurgie Orthopédique</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

## Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

<b>Jocelyn INAMO</b>	<b>Cardiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
<b>Fritz-Line VELAYOUDOM épe CEPHISE</b>	<b>Endocrinologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
<b>Marie-Laure LALANNE-MISTRIH</b>	<b>Nutrition</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00

<b>Moana GELU-SIMEON</b>	<b>Gastroentérologie hépatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b><u>Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers</u></b>	
<b>Véronique BACCINI</b>	<b>Hématologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Laurent BRUREAU</b>	<b>Urologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Clarisse JOACHIM-CONTARET</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>BERAL Cindy</b>	<b>Ophtalmologie</b> Tél. : 0590 89 10 10

<b><u>Professeur de Médecine Générale</u></b>	
<b>Jeannie HELENE-PELAGE</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40

<b><u>Professeur Associé de Médecine Générale</u></b>	
<b>Franciane GANE-TROPLENT</b>	<b>Médecine générale</b> Cabinet libéral Tel : 05 90 20 39 37

<b><u>Maître de Conférence des Université de Médecine Générale</u></b>	
<b>Philippe CARRERE</b>	<b>Médecine générale</b> Cabinet libéral

<b><u>Maître de Conférence Associé de Médecine Générale</u></b>	
<b>Franck MASSE</b>	<b>Médecine générale</b> Cabinet libéral
<b>KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé</b>	<b>Médecine générale</b> Cabinet libéral

## REMERCIEMENTS

---

*Aux membres du Jury,*

À ma présidente, Madame le **Professeur Rachida LEBTAHI**, chef du service de Médecine Nucléaire de l'Hôpital Beaujon à Paris. Vous me faites l'honneur de présider ce jury en qualité d'experte dans le domaine de votre spécialité. Soyez assurée, madame le Professeur, de toute ma gratitude et de mon profond respect.

À ma directrice de thèse, Madame le **Professeur Françoise MONTRAVERS**, chef du service de Médecine Nucléaire de l'Hôpital Tenon à Paris. Vous m'avez fait l'honneur de diriger ma thèse en me confiant ce sujet à la fois passionnant et original, au cours duquel j'ai beaucoup appris grâce à vos conseils avisés, à votre rigueur et à votre grande connaissance des tumeurs neuroendocrines. Par ailleurs, j'ai eu la chance de pouvoir développer mes connaissances en TEP et en radiotraceurs diagnostiques au travers du semestre effectué dans votre service. Pour toutes ces raisons, veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse considération.

À Monsieur le **Professeur Karim FARID**, chef du pôle imagerie médicale du CHU de Fort-de-France à la Martinique. Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Je tiens également à vous remercier vivement pour votre encadrement et votre disponibilité en tant que coordonnateur local du DES de médecine nucléaire.

À Monsieur le **Professeur David FUKS**, chirurgien digestif à l'Hôpital Cochin à Paris. Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Votre participation à ce jury revêt pour moi un caractère particulier car elle me permet de prendre pleinement conscience du chemin que j'ai parcouru depuis notre première rencontre, au CHU d'Amiens, lorsque j'effectuais l'un de mes premiers stages hospitaliers, en qualité d'étudiant en médecine. Vous aviez alors su me faire partager votre bon sens en pratique clinique. Soyez assuré, monsieur le Professeur, de toute ma gratitude.



À Monsieur le **Docteur Éric BAUDIN**, chef du comité des tumeurs endocrines à l'Institut Gustave Roussy, à Villejuif. Vous avez su me faire confiance lors de l'élaboration de ce travail, vous me faites désormais l'honneur de le juger en qualité d'expert dans le domaine des tumeurs neuroendocrines. Veuillez croire en l'expression de ma reconnaissance et de ma considération.

*Mes remerciements vont également*

Au **Professeur Patrick BOURGUET**, pour vos conseils avisés lorsque j'avais à effectuer mes choix de stages pour Paris.

Au **Professeur François ROUZET**, pour m'avoir fait partager vos grandes connaissances dans le domaine de la cardiologie nucléaire et votre disponibilité en dépit de vos nombreuses obligations.

Au **Professeur Emmanuel ITTI**, pour votre grande gentillesse et m'avoir permis d'enrichir mes connaissances en médecine nucléaire au sein de votre service innovant, à Créteil.

Au **Docteur Khaldoun KERROU** pour ton aide, tes conseils précieux et tes encouragements depuis que je suis à Paris mais aussi pour ton humour et gentillesse.

Au **Docteur Fabien HYAFIL**, pour m'avoir fait partager votre rigueur et votre expérience en médecine nucléaire.

Au **Docteur Frédéric PAYCHA**, pour votre gentillesse et vos grandes connaissances dans le domaine de l'imagerie ostéo-articulaire.

Au **Docteur Jean-Marc ISRAEL**, pour vos conseils pertinents au cours de ce travail.

Aux assistants avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler, pour m'avoir transmis vos connaissances en médecine nucléaire mais pas seulement ; je pense notamment à **Cyrielle, Berivan, Brian, Jules, Lionel** et **Paul**. J'ai également une pensée toute particulière pour **Kostas**, décédé bien trop tôt.

À **Timofei**, pour tes explications en radio-pharmacie et ta gentillesse.

À **Guillaume CRESPEL**, cadre de santé le jour et bodybuilder le soir ainsi qu'à sa famille ; j'ai pris plaisir à partager des moments de convivialité avec vous à la Martinique.

À **mes camarades de Saclay**, pour les trépidantes parties de babyfoot ainsi que les bons repas partagés avec vous. J'ai hâte de vous recroiser lors de futurs congrès ou dans d'autres circonstances.

À **mes anciens co-internes** de la Martinique et de Paris, pour les bons moments qu'on a pu passer ensemble.

À toutes les **équipes médicales de la Martinique et de Paris** avec lesquelles j'ai pu travailler, dans la bonne humeur la plupart du temps, qui m'ont permis de progresser et de gagner en maturité, au cours d'un internat en partie bouleversé par la COVID-19.

Aux **médecins hospitaliers** et **libéraux** que j'ai sollicité durant ce travail de thèse ainsi qu'à leurs **secrétaires médicales**, sans qui la collecte des données n'aurait pas été possible.

À **la Cité Internationale Universitaire de Paris**, et plus particulièrement la **Fondation Deutsch de la Meurthe**, pour me permettre de résider dans ce cadre merveilleux durant ma formation à Paris.

À **mes parents**, pour m'avoir transmis votre goût de l'effort et du travail mais aussi pour votre soutien infaillible et votre patience durant toutes ces années d'études.

À **ma Marraine et mon oncle François**, pour toutes les gentilles attentions que vous avez à mon égard et vos encouragements.

À **Yann**, pour ta grande gentillesse ainsi que pour ton soutien certain depuis toutes ces années.

À **Hugo**, pour tous les bons moments qu'on a pu partager ensemble pendant ces (trop) longues années d'études. Mon souhait pour l'avenir : que l'on préserve le fameux binôme, en tant que médecins désormais, et que l'on continue de travailler pour vivre ; non l'inverse.

À **Benoit**, pour nos sorties trail mémorables à la Martinique.

À **David**, pour ton humour et les fous rires qu'on a pu avoir ensemble ainsi que pour ton goût prononcé pour les belles voitures ; puisse le sort nous être favorable.

Au reste de **ma famille**, de **mes amis** et à toutes celles et ceux qui m'ont aidé et encouragé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail. Il me serait difficile de vous citer tous.

Enfin, à mes chiennes : **Clochette**, tu as été un fidèle compagnon et je ne t'oublierai pas, ainsi qu'à **Diane** et **Havane**, vous m'apportez beaucoup de joie.

## TABLE DES MATIÈRES

---

<b>Remerciements .....</b>	<b>7</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>12</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>13</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>14</b>
<b>État de l’art &amp; Bibliographie .....</b>	<b>15</b>
<b>Statut de l’article .....</b>	<b>19</b>
<b>Article original.....</b>	<b>20</b>
<i>Introduction – Introduction .....</i>	<i>21</i>
<i>Matériels et méthodes – Materials and methods .....</i>	<i>23</i>
<i>Résultats – Results.....</i>	<i>27</i>
<i>Discussion – Discussion .....</i>	<i>37</i>
<i>Conclusion – Conclusion .....</i>	<i>40</i>
<i>Bibliographie – References .....</i>	<i>41</i>
<b>Conclusion Générale .....</b>	<b>46</b>
<b>Serment d’Hippocrate.....</b>	<b>47</b>

## RÉSUMÉ

---

**Introduction** : L'objectif principal de cette étude rétrospective était de déterminer la performance diagnostique de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC chez les patients atteints de TNE colorectales bien différenciées dérivant de l'intestin postérieur. Les autres objectifs étaient d'évaluer l'impact de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC sur la prise en charge de ces patients et de comparer ses résultats à ceux de la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG et/ou à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, lorsqu'ils étaient disponibles.

**Matériels et méthodes** : Nous avons analysé les résultats de TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC ainsi que les données cliniques de 30 patients atteints de TNE colorectales bien différenciées dérivant de l'intestin postérieur ; ces résultats étaient confrontés aux données anatomopathologiques et/ou de suivi des différents patients. Nous avons également comparé les résultats de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC à ceux de la TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG et/ou à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA chez 6 patients. L'impact de notre examen sur la prise en charge des patients a été déterminé à posteriori, en comparant la prise en charge envisagée avant l'examen TEP à celle décidée après, lorsque nous disposions des informations utiles.

**Résultats** : Notre analyse par patient a montré que la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC était performante chez les 30 patients de l'étude. Cette technique d'imagerie a correctement identifié la tumeur primitive, lorsqu'elle était encore en place, et a permis la détection de métastases méconnues chez 36% des patients adressés pour réalisation d'un bilan d'extension initial. Les résultats de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC ont entraîné une modification de la prise en charge chez 57 % des patients. En comparant de façon intra-individuelle les performances diagnostiques de différents radiotraceurs TEP, nous avons établi une nette supériorité du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, qui se démarquait des autres radiotraceurs, en termes de nombre de lésions détectées et d'intensité de fixation de ces lésions.

**Conclusion** : La TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC est une technique d'imagerie performante pour l'exploration des patients atteints de TNE colorectales bien différenciées et qui impacte de façon importante leur prise en charge.

## ABSTRACT

---

**Purpose:** The main purpose of this retrospective study was to determine the diagnostic performance of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT in patients with well-differentiated colorectal NETs deriving from hindgut. The other aims were to assess the impact of the examination on patient management and to analyze the results of  $^{18}\text{F}$ -FDG and/or  $^8\text{F}$ -FDOPA PET/CT when they were also performed.

**Materials and methods:**  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT and clinical data from 30 patients with biopsy-proven well differentiated NETs originated from the hindgut were retrospectively reviewed and analyzed by comparing the  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT findings to pathology and/or follow-up data. We also compared  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT results with  $^{18}\text{F}$ -FDG and/or  $^8\text{F}$ -FDOPA PET/CT results in 6 patients. Impact on management was determined in hindsight by comparing the patient management decided before and after the  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT result, when conclusions of multidisciplinary consultation meetings were available in medical files.

**Results:** On a patient basis,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT was accurate in 30 of the 30 examinations, indicating a sensitivity of 100% and specificity of 100%.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT correctly identified the primary tumor in all patients with primary not resected before the examination and allowed the detection of unexpected distant metastases in 36% of the patients referred for initial staging.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT findings affected patient management in 57% of cases. Intra-individual comparison of the results of the different PET radiopharmaceuticals showed a clear superiority of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT, considering both the number of lesions and the intensity of uptake.

**Conclusion:**  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT is an accurate imaging modality in the assessment of well-differentiated colorectal NETs which highly impact patient's management.

## ÉTAT DE L'ART

---

Les cellules neuroendocrines sont impliquées dans le contrôle de nombreuses fonctions de l'organisme comme la digestion ou la régulation glycémique et forment à l'état physiologique des organes ou parties d'organes mais aussi et surtout un réseau de cellules dispersées dans tout l'organisme, appelé système endocrinien diffus. Ces cellules peuvent subir des changements moléculaires et/ou parfois génétiques rendant leur mode de croissance, de différenciation ou leur comportement anormal, aboutissant ainsi à la formation de néoplasies.

D'un point de vue embryologique, les néoplasies neuroendocrines (NNE) peuvent être scindées en deux : celles dérivées du neuro-ectoderme comme les cancers médullaires de la thyroïde ou les paragangliomes et celles dérivées de l'endoderme. Les NNE dérivées de l'endoderme regroupent à la fois les tumeurs neuroendocrines (TNE), histologiquement bien différenciées, et les carcinomes neuroendocrines (CNE), peu différenciés. Elles se situent très majoritairement dans les épithéliums de revêtement du tube digestif et sont regroupées sous l'appellation de NNE gastro-entéro-pancréatiques (NNE GEP).

Selon des considérations ontogénétiques et histochimiques, les NNE GEP peuvent être nommées et classées en NNE de l'intestin antérieur (ou foregut), de l'intestin moyen (ou midgut) et de l'intestin postérieur (ou hindgut) (1). Les NNE de l'estomac, du pancréas, du duodénum, du jéjunum proximal ainsi que du thymus et de l'arbre respiratoire dérivent du foregut. Les NNE du jéjunum distal, de l'iléon, du caecum, de l'appendice, du côlon ascendant et des deux tiers proximaux du côlon transverse dérivent du midgut. Enfin, les NNE du tiers distal du côlon transverse, du côlon descendant, du côlon sigmoïde, du rectum et des deux tiers supérieurs du canal anal dérivent du hindgut.

Plusieurs études épidémiologiques s'accordent pour montrer une augmentation constante de l'incidence et de la prévalence des NNE GEP au cours des dernières décennies, possiblement en rapport avec l'arrivée de nouvelles méthodes diagnostiques et d'une meilleure connaissance par les endoscopistes et les pathologistes (2, 3). D'après les données du registre épidémiologique Nord-Américain (SEER), les NNE GEP les plus fréquentes sont celles développées aux dépens de l'intestin grêle ou du rectum (taux d'incidence normalisé selon l'âge d'environ 1,2/100 000/an chacun) (4).

Le pronostic des NNE GEP est très variable et est notamment influencé par le degré de différenciation, l'indice de prolifération Ki-67 et le stade tumoral (4). Les TNE ont une



évolution habituellement lente avec une survie prolongée et une grande partie d'entre elles sont diagnostiquées à un stade avancé.

En raison du risque important de métastases régionales ou à distance, l'imagerie occupe une place prépondérante dans la prise en charge de ces tumeurs. La plupart des TNE présentent des niveaux d'expression élevés des récepteurs de la somatostatine (SR), qui peuvent être ciblés en médecine nucléaire et utilisés dans une stratégie théranostique. Cinq sous-types de récepteurs ont été décrits dans la littérature : SR1 à SR5. Le SR2 apparaît comme étant la cible pharmacologique idéale en raison de son internalisation et de son recyclage rapide, ce qui permet l'accumulation de quantités considérables d'analogues de la somatostatine radio-marqués dans les cellules cibles (5).

La tomographie par émission de positons des récepteurs de la somatostatine (SR TEP) au  $^{68}\text{Ga}$ - (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetra-acetic acid)-peptide (DOTATOC, -NOC ou -TATE) possède une meilleure sensibilité que la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) et apparaît moins irradiante mais aussi moins contraignante pour le patient (6). Cet examen est donc à privilégier, en particulier dans les situations où un bilan d'extension précis est indispensable, comme c'est le cas avant une chirurgie lourde par exemple (7). D'autres radiotraceurs TEP peuvent être utilisés pour l'exploration des NNE GEP comme la 6-fluoro- ( $^{18}\text{F}$ )-L-3,4-dihydroxy-phénylalanine ( $^{18}\text{F}$ -FDOPA) qui cible un métabolisme d'acide aminé et le 2-désoxy-2-( $^{18}\text{F}$ )fluoro-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) qui cible le métabolisme glucidique. La TEP/TDM au  $^{18}\text{F}$ -FDG est particulièrement adaptée aux TNE GEP à fort indice de prolifération, qui ont généralement une expression diminuée en SR et un métabolisme glucidique accru, avec pour conséquence un pronostic défavorable (8). La TEP/TDM à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, quant à elle, est l'examen de référence pour la détection des TNE dérivant de l'intestin moyen, en étant au moins aussi performante que la SR TEP (9), mais est très peu performante pour la détection des TNE dérivant du foregut ; sa performance étant inférieure à celle de la SRS (10).

La TEP/TDM des récepteurs de la somatostatine est largement indiquée dans l'étude des TNE GEP en raison de ses hautes performances diagnostiques et de son utilité en théranostique (6, 11). Mais, à notre connaissance, les études sur lesquelles reposent ces résultats ne comptent que peu ou pas de patients atteints de TNE du hindgut.

Le service de médecine nucléaire de l'hôpital Tenon (AP-HP), est l'un des premiers départements d'imagerie à avoir eu accès à la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC en France. Fort de cette expérience et d'une base de données conséquente, nous avons voulu préciser rétrospectivement la performance diagnostique de cet examen, spécifiquement dans les TNE dérivant du hindgut, ainsi que son impact dans la prise en charge des patients.

## Bibliographie

1. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963;1(7275):238-9.
2. 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):589-97.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, 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):3063-72.
4. 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):1335-42.
5. Jacobs S, Schulz S. Intracellular trafficking of somatostatin receptors. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286(1-2):58-62.
6. 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):212-44.
7. de Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis*. 2020;52(5):473-92.

8. Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul JL, et al. High prognostic value of 18F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *J Nucl Med.* 2014;55(11):1786-90.
9. Ouvrard E, Chevalier E, Addeo P, Sahakian N, Detour J, Goichot B, et al. 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.
10. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruszniewski P, de Beco V, Aide N, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med.* 2006;47(9):1455-62.
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.

## STATUT DE L'ARTICLE

---

L'article original présenté ci-après est soumis pour publication à la revue intitulée « *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* » (EJMMI) (Impact Factor 2019 : 7,081).

Ce travail fera également l'objet d'une présentation au conseil scientifique du Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) à Paris.

# Diagnostic performance and impact on patient management of $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT in colorectal neuroendocrine tumors deriving from hindgut.

---

**Authors:**

Pierre DELABIE<sup>1</sup>

Éric BAUDIN<sup>2</sup>

Olivia HENTIC<sup>3</sup>

Pauline AFCHAIN<sup>4</sup>

Mathieu GAUTHÉ<sup>1</sup>

Timofei RUSU<sup>1</sup>

Françoise MONTRAVERS<sup>1</sup>

**Institutions:**

<sup>1</sup> Department of Nuclear Medicine, Tenon University Hospital (AP-HP), Sorbonne University, Paris, France.

<sup>2</sup> Department of Nuclear Medicine and Endocrine Oncology, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France.

<sup>3</sup> Department of Gastroenterology and Pancreatology, ENETS Centre of Excellence, Beaujon University Hospital (AP-HP), Clichy, France

<sup>4</sup> Department of Oncology, Saint Antoine Hospital (AP-HP), Paris, France

**Keywords:** Molecular imaging –  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC – Positron Emission Tomography – Neuroendocrine Tumors – Hindgut – Oncology

## Introduction

Colorectal neuroendocrine tumors (NETs) deriving from hindgut correspond to the tumors located from the last third of the transverse colon to the rectum. They are relatively uncommon and are mostly discovered incidentally during routine surveillance endoscopies. They are rarely, if ever, associated with a hormonal syndrome such as flushing or diarrhea, even in the metastatic stage (1). Other symptoms include rectal bleeding, pain and change in bowel habits (2, 3). Surgery is the mainstay for the treatment of local or locoregional NETs while systemic therapies as somatostatin analogs or chemotherapy are indicated to delay progression of advanced tumors.

An accurate staging is important for determination of resectability and prognosis, in particular for primary tumors larger than one centimeter, but the small size and variable anatomic location of NETs metastases limit their detection using conventional imaging procedures such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Overexpression of cell-surface somatostatin receptors (SR) – in particular of SR type 2 (SR2) – is a feature of well-differentiated NETs, enabling functional imaging with radiolabeled somatostatin analogues (4, 5). Somatostatin receptor positron emission tomography (SR PET) has been widely documented in NETs, with a superior diagnostic performance compared to somatostatin receptor scintigraphy (SRS) (6, 7). Several somatostatin analogues for SR PET labelled with gallium-68 using a 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetra-acetic acid (DOTA) cage have been evaluated with a comparable diagnostic accuracy: DOTA-D-Phe<sup>1</sup>-Try<sup>3</sup>-octreotide (DOTATOC), DOTA-D-Phe<sup>1</sup>-Try<sup>3</sup>-octreotate (DOTATATE), and DOTA-1-Nal-Try<sup>3</sup>-octreotide (DOTANOC).

Another property of some NETs is their potential ability to take up and decarboxylate monoamine precursors such as dihydroxyphenylalanine (DOPA) allowing their possible detection on <sup>18</sup>F-FDOPA PET (8). Fluorine-18 fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) better detects highly metabolic undifferentiated tumors than well-differentiated tumors but may however have a diagnostic and prognostic interest in well-differentiated NETs (9-11).

In 2018, the revision of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging practice guidelines, recommended SR PET as the initial imaging modality for the diagnosis of well-differentiated NETs, whatever their origin (12). Previously, *Bozkurt et al.* (13) had proposed a diagnostic strategy specific to hindgut NETs with the use of <sup>18</sup>F-FDG as first choice then <sup>18</sup>F-FDOPA or <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptides as equivalent second choice. Recently, the National

Comprehensive Cancer Network® (NCCN Guidelines®) defined as appropriate the use of SR PET for the evaluation of rectal NETs (14). However, to the best of our knowledge, no series reporting specifically the diagnostic performances of SR PET in detecting hindgut NETs has currently been published.

The aim of this retrospective study was to determine the diagnostic performance of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT in consecutive patients referred to our center for well-differentiated colorectal NETs deriving from hindgut and to evaluate its impact on patient's management. A second aim of this study was to analyze the results of  $^{18}\text{F}$ -FDG and/or  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT when they were also performed in some patients. A further aim was to search for a correlation between Ki-67 proliferative index (PI) of surgically resected or biopsied lesions and maximum Standardized Uptake Values ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT.

## Materials and Methods

### *Study Population*

We conducted a retrospective study of all consecutive patients referred from January 2014 to July 2020 to our nuclear medicine department for a  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT in a context of neuroendocrine tumor (NET) originating from hindgut. We selected patients with histologically confirmed well differentiated NETs (NET G1, G2 or G3 according to the 2019 WHO grading system (15)). We excluded two patients with neuroendocrine carcinomas (NEC) for whom  $^{18}\text{F}$ -FDG was the reference PET radiopharmaceutical. We also excluded one patient initially referred for a histologically proven rectal NET which was misdiagnosed and corresponded finally to a stromal tumor.

Thirty patients satisfied the criteria for the evaluation of the  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT diagnostic performance. It was systematically recorded whether patients underwent  $^{18}\text{F}$ -FDG and/or  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT at the time of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT (Figure 1). We only kept for comparison PET/CT performed with an interval between examinations inferior to 30 days except for one patient with a longer delay of 6 months (patient no. 6), acceptable due to the absence of change of therapeutic management between the PET examinations and the slow growth of disease.

As  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC wasn't yet registered in France until December 2016, an individual authorization has been obtained from the French Medicine Agency (ANSM) for each patient before the registration date. Whatever the date of examination, all patients gave their informed consent. This file has been notified to the National Computers and Privacy Commission (CNIL) under number 2218218.



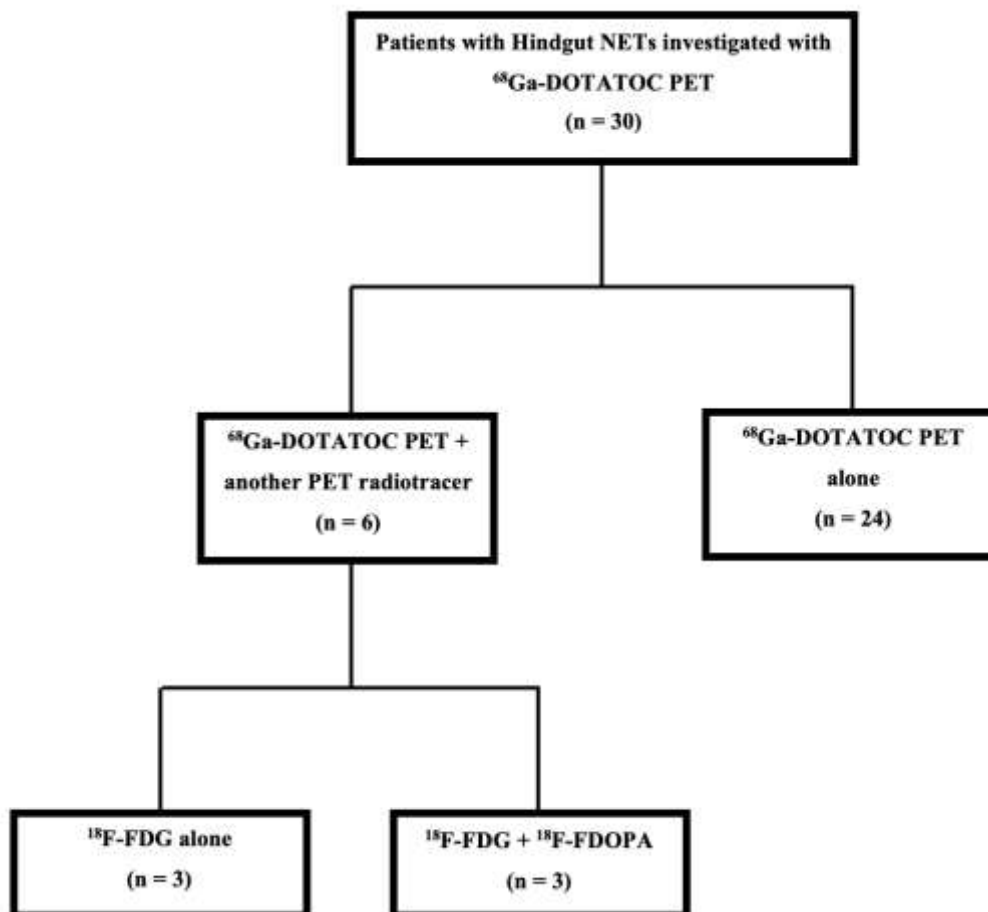


Figure 1: Flow diagram outlining the different PET radiotracers applied to the 30 patients with hindgut NETs.

## ***68Ga-DOTATOC PET/CT Imaging***

### ***Acquisition Protocol***

DOTATOC was radiolabeled in the radiopharmacy of our nuclear medicine department.  $^{68}\text{Ga}$  was eluted from a commercially available  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generator, prior to DOTATOC radiolabeling following the Breeman procedure (16). No specific preparation of the patient was required before the radiotracer was injected. For patients treated with somatostatin analog, medication wasn't discontinued before the imaging procedure. Head to mid-thigh PET/CT imaging was performed 45–90 min after an intravenous administration of 1.2–2 MBq/kg of body mass of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC either on Gemini TF16 (Philips, Best, The Netherlands) machine (PET 1) or mCT Biograph (Siemens Healthineers, Erkrangen, Germany) machine (PET 2), both equipped with time of flight (TOF) technology. The CT acquisitions were performed first (120 kV, 80 mAs, 5 mm slice thickness, collimation  $16 \times 1.5$ , pitch 0.813), for correcting the attenuation of the annihilation photons and for a precise landmarking of the foci of tracer

uptake. Then, the PET acquisitions were performed for 2 min per bed position, in 3D TOF acquisition mode. The images were reconstructed according to the OSEM protocol (33 subsets, 3 iterations) with correction of attenuation and of diffused and random coincidences.

### ***Image Evaluation and Endpoints***

A visual analysis was performed for each patient using the SyngoVia console (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) or the IntelliSpace Portal (Philips Healthcare, Best, The Netherlands). Any focus with a visual intensity greater than background and that couldn't be explained by physiologic uptake, elimination or another origin (e.g. inflammation, infection, meningioma) was considered pathological.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT was interpreted as positive at patient level when at least one pathological focus was visualized. For these patients, we detailed the different pathological sites detected on PET/CT.

In six patients in whom  $^{18}\text{F}$ -FDG and/or  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT had also been performed, we reported the number of foci with pathologically increased uptake detected by these different PET modalities and compared them on a patient and site basis. For this intra-individual PET imaging comparison, 5 pathological sites were concerned: primary tumor, liver, bone, pancreas and pelvic lymph nodes. If more than 5 lesions were visualized within 1 site, the number of lesions was truncated at 5 for that site to avoid bias. To more precisely compare the results with the 3 PET tracers, the intensity of uptake was determined by the semiquantitative index  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , applying a spherical volume of interest (VOI) drawn around pathological uptake foci.  $\text{SUV}_{\text{max}}$  was calculated by measuring the maximal concentration of radiotracer in the VOI corrected for body weight and injected activity. If several distinct pathological uptake foci were visualized in a same site, we kept the lesion with the highest  $\text{SUV}_{\text{max}}$  for comparison.

Impact on management was determined in hindsight by comparing the patient management decided before and after the  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT result, when conclusions of multidisciplinary consultation meetings were available in medical files. Management changes were classified as major or minor. An intermodality management change, defined as a management change between treatment modalities (e.g. from surgery to medical therapy or from no treatment to therapy), was classified as a major change. A minor change corresponded to an intramodality management change, defined as a management change within a treatment modality (e.g. change of chemotherapy regimen or change of surgical procedure) or a management change with no change of treatment (e.g. indication/no indication for biopsies or other diagnostic examinations).

To study if a correlation existed between  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT uptake and grades of hindgut NETs, we matched the site of tissue biopsy to the corresponding lesions on  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT and measured the  $\text{SUV}_{\text{max}}$  for these lesions. For patients who underwent surgical resection of relevant lesions, we used  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT before resection.

### ***Standard of Truth***

Standard of truth (SOT) to evaluate PET/CT results as true positive (TP), true negative (TN), false positive (FP) and false positive (FP) was defined whenever possible on the basis of histological diagnosis. However, verification of every lesion wasn't feasible and ethically justifiable in most of the cases due to the tumor load. Thus, clinical findings and further imaging with a follow-up of at least 3 months were also considered as SOT to determine the diagnostic performance of the examination and the clinical relevance of its impact.

### ***Statistical Methods***

Sensitivity and specificity of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT were calculated on per-patient basis.

Results of the comparison between the different PET radiotracers were analyzed as patient-based and lesion-based on the five concerned tumor sites, *i.e.* the presence of pathological tracer uptake in the rectum, liver, bone, pancreas and pelvic lymph nodes. Fisher's exact test was used to compare the sensitivities of PET radiopharmaceuticals.

Ki-67 proliferative index (PI) and  $\text{SUV}_{\text{max}}$  were reported as median and interquartile range (IQR). The following parameters were normally distributed according to the Kolmogorov-Smirnov test. Thus, the correlation between Ki-67 PI and  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of the same lesion was evaluated using Pearson's correlation coefficient.

## Results

### *Patient Characteristics*

A total of thirty consecutive patients were identified and their clinicopathologic features are presented in Table 1. Of the 30 patients, 18 were males and 12 were females. The median age at initial diagnosis was 55 years (range: 28–76 years old). The most common primary tumor site was the rectum with a 9: 1 rectum-to-sigmoid colon ratio. The primary tumor was resected before <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT in 21 patients (70%) with a microscopic complete resection (R0) in 12 patients and incomplete resection (R1 or R2) in 3 patients (unknown status of the resection in the remaining 6 patients). Based on the histology of primary tumors, 13 patients (43%) had a disease classified as NET G1, 16 (54%) a disease classified as NET G2 and 1 (3%) a disease classified as NET G3, according to the 2019 WHO grading system.

Patient no.	Gender	Age at initial diagnosis (years)	Primary site	Histological grading (WHO 2019)	Primary excision before SR PET	Surgical margin status	PET/CT camera	Time interval between initial diagnosis and SR PET (months)
1	M	47	Rectum	G1	Yes	R1	PET/CT 1	143
2	M	64	Rectum	G2	No	-	PET/CT 2	0
3	F	45	Rectum	G2	Yes	N/A	PET/CT 2	2
4	M	75	Rectum	G2	No	-	PET/CT 1	21
5	F	49	Rectum	G1	Yes	R0	PET/CT 1	4
6	M	43	Rectum	G2	Yes	R0	PET/CT 2	49
7	F	37	Rectum	G1	Yes	R0	PET/CT 1	7
8	M	58	Rectum	G2	Yes	R0	PET/CT 1	148
9	F	52	Rectum	G2	No	-	PET/CT 1	0
10	M	42	Rectum	G2	No	-	PET/CT 1	9
11	M	56	Rectum	G1	Yes	R0	PET/CT 2	12
12	M	50	Rectum	G1	Yes	R1	PET/CT 1	17
13	M	61	Rectum	G2	Yes	R0	PET/CT 2	5
14	F	53	Sigmoid colon	G1	Yes	R0	PET/CT 1	2
15	F	57	Sigmoid colon	G1	Yes	R0	PET/CT 2	25
16	M	65	Sigmoid colon	G2	Yes	N/A	PET/CT 1	41
17	F	50	Rectum	G1	No	-	PET/CT 2	5
18	M	67	Rectum	G1	Yes	R0	PET/CT 1	18
19	F	60	Rectum	G1	No	-	PET/CT 1	26
20	M	38	Rectum	G1	Yes	R0	PET/CT 1	74
21	F	44	Rectum	G2	Yes	R0	PET/CT 1	16
22	F	59	Rectum	G1	Yes	N/A	PET/CT 1	3
23	F	76	Rectum	G2	Yes	N/A	PET/CT 1	60
24	M	62	Rectum	G2	Yes	N/A	PET/CT 1	125
25	F	37	Rectum	G1	Yes	N/A	PET/CT 1	4
26	M	44	Rectum	G3 (Well diff tu; Ki-67 30%)	Yes	R0	PET/CT 1	12
27	M	28	Rectum	G2	No	-	PET/CT 1	2
28	M	66	Rectum	G2	Yes (incomplete)	MRT	PET/CT 2	24
29	M	62	Rectum	G2	No	-	PET/CT 2	3
30	M	70	Rectum	G2	No	-	PET/CT 2	38

**Table 1:** Patient characteristics.

M: male; F: female; WHO: World Health Organization; SR: Somatostatin Receptors; Well diff tu: Well-differentiated tumor; R0: no microscopic residual tumor; R1: microscopic residual tumor; MRT: macroscopic residual tumor; N/A: not available / - no surgery done

As presented in Table 2, patients were referred for staging after initial diagnosis of NET (11 examinations), suspicion of incomplete resection of primary (1 examination), suspicion of recurrence (5 examinations), restaging (5 examinations), selection of patients for SR-targeted-peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) (4 examinations) and systematic follow-up after treatment (4 examinations).

All indications taken together, the median time interval between histological diagnosis and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT was 14 months, as reported in Table 1.

Patient no.	Indication to perform SR-PET	Context	<sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT result	Reference	Tumor sites identified
1	Restaging	Before planned liver transplant	TP	Histology	*Liver, PLN
2	Staging	Rectal NET with hepatic lesions seen on CI	TP	Histology	*Primary, *Liver, PLN, Bone
3	Staging	After resection of primary	TP	Follow-up	PLN
4	Selection for PRRT	Progressive hepatic and bone metastases under standard treatments	TP	Histology	*Primary, Liver, PLN, Bone
5	Staging	After resection of a 6 mm rectal NET	TP	Histology	*PLN
6	Restaging	Doubtful image of the pancreatic tail (NET or adenocarcinoma?) seen on CI in a context of metastatic NET	TP	Histology	*Liver, Bone, *Pancreas
7	Suspicion of recurrence	Characterization of pelvic lymph nodes seen on echography	TN	Follow-up	-
8	Restaging	Alteration of general condition in a context of treated metastatic NET	TP	Follow-up	ALN
9	Staging	After diagnosis of rectal NET	TP	Histology	*Primary, *Liver, PLN, Bone
10	Staging	After diagnosis of rectal NET with hepatic lesions seen on CI	TP	Histology	*Primary, *Liver, PLN
11	Systematic follow-up	Systematic search of residual disease 12 months after surgery	TN	Follow-up	-
12	Selection for PRRT	Progressive pelvic lymphadenopathy seen on CI, responsible of uncontrolled pain	TP	Follow-up	PLN
13	Staging	After resection of a large NET invading perirectal fat with hepatic and bone lesions seen on CI	TP	Follow-up	Liver, Bone
14	Staging	After resection of primary	TN	Follow-up	-
15	Systematic follow-up	Systematic search of residual disease 2 years after surgery	TN	Follow-up	-
16	Suspicion of recurrence	Characterization of hepatic lesions seen on CI	TP	Follow-up	Liver, PLN
17	Staging	After resection of rectal NET with hepatic and bone lesions seen on CI	TP	Histology	*Primary, Liver, Spleen, Bone
18	Systematic follow-up	Systematic search of residual disease 18 months after surgery	TN	Follow-up	-
19	Staging	After diagnosis of rectal NET with pelvic lymphadenopathy seen on CI	TP	Histology	*Primary, PLN
20	Suspicion of recurrence	Elevated CgA serum level associated with flush	TN	Follow-up	-
21	Suspicion of recurrence	Characterization of mesenteric lymph nodes seen on CI	TN	Follow-up	-
22	Staging	After resection of a 6 mm rectal NET	TN	Follow-up	-
23	Selection for PRRT	Progressive hepatic metastases under standard treatments	TP	Follow-up	Liver, PLN, ALN, TLN, Bone
24	Suspicion of recurrence	Characterization of hepatic lesions seen on CI	TP	Histology	*Liver, PLN, Bone
25	Suspicion of incomplete resection of primary	After resection of a 6 mm rectal NET	TN	Histology	-( *Scar of polypectomy)
26	Systematic follow-up	Systematic search of residual disease 12 months after surgery	TN	Follow-up	-
27	Staging	After diagnosis of rectal NET with hepatic lesions seen on CI	TP	Histology	*Primary, *Liver, PLN, Bone
28	Restaging	After 6 months of somatostatin analogue treatment for multi metastatic disease	TP	Histology	*Primary, Liver, PLN, Bone
29	Restaging	After 2 months of somatostatin analogue treatment for liver metastases	TP	Histology	*Primary, Liver, PLN, Bone
30	Selection for PRRT	Disease progression under standard treatments	TP	Histology	*Primary, *Liver, PLN, ALN, TLN, Bone, PL, Lung

Table 2: Results of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT on Per-Patient Basis.

CgA: Chromogranin A; TP: True-Positive; TN: True-Negative; PLN: Pelvic Lymph Nodes; ALN: Abdominal Lymph Nodes; TLN: Thoracic Lymph Nodes; PL: Peritoneal Lesions; SRS: Somatostatin Receptor Scintigraphy; CI: Conventional Imaging; PRRT: Peptide Receptor Radionuclide Therapy / \*histological record / - no lesion found

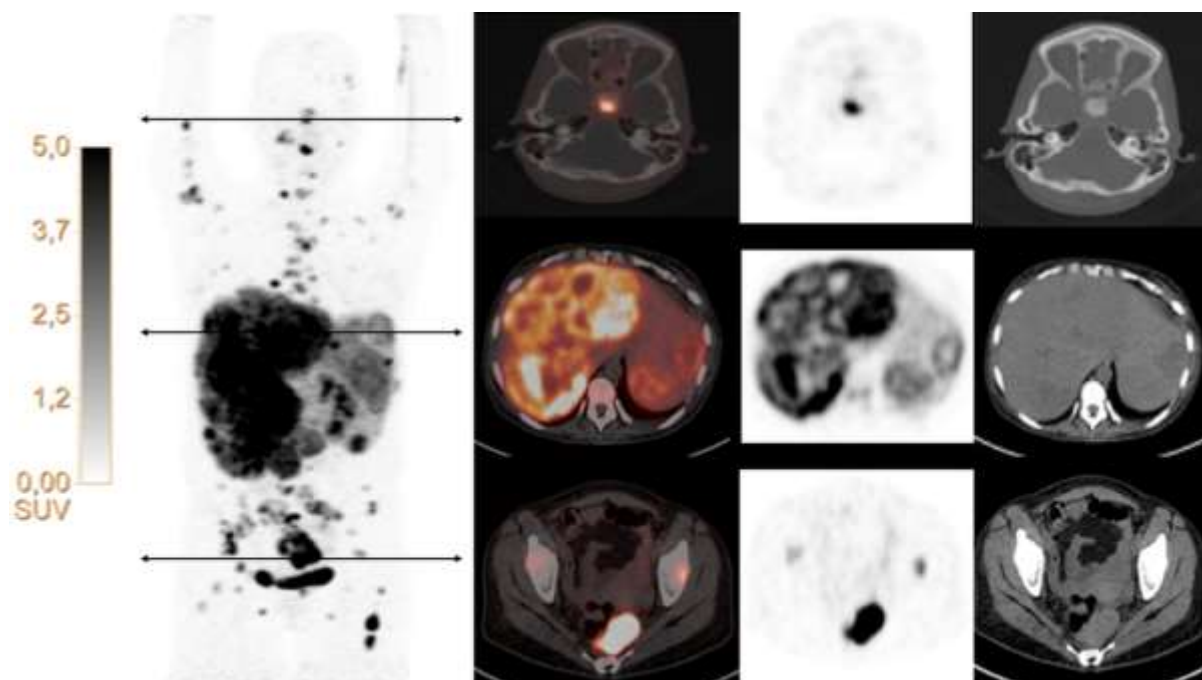
### ***<sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT results***

On per-patient-based analysis, <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT was accurate in 30 of the 30 examinations (20 TP and 10 TN), indicating a sensitivity of 100% and specificity of 100% (Table 2). The histologic proof was obtained for at least one lesion in 14 of 20 patients with positive <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT and in one patient with negative <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT (TN confirmed histologically after biopsy of the polypectomy scar in patient no. 25).

<sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT correctly identified the primary tumor in all patients with primary not resected before the examination and in the patient with incomplete primary resection (patient no. 28).

Away from the primary tumor, tumor sites that most frequently exhibited a pathological uptake were the liver, bones and pelvic lymph nodes (PLN). PLN were notably detected in 7/11 of the patients referred for initial staging of the disease (patients no. 2, 3, 5, 9, 10, 19 and 27). Moreover, <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT allowed to the diagnosis of unexpected distant metastases in 4/11 of these patients (unexpected liver metastases in patient no. 9, unexpected bone metastases in patients no. 2, 9 and 27 and unexpected spleen metastases (Fig. 2) in patient no. 17). In all patients with liver metastases diagnosed before <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT, this examination was positive for liver involvement. Extra pelvic lymph node involvement was rarely observed with a pathological uptake of abdominal and/or thoracic lymph nodes seen in only 3 cases (patients no. 8, 23, 30), all indications included.

The grade of the hindgut NET, the primary tumor location (sigmoid colon or rectum) or the PET machine used (PET 1 or 2) didn't impacted the diagnostic performance of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT.



**Figure 2:** A 50-year-old woman (patient no. 17) was referred for initial staging after diagnosis of a rectal NET with liver and bone metastases seen on CI.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT showed multiple liver metastases with a variable uptake due to intralésional heterogeneity. Rectal primary presented an intense and homogenous uptake. Beside the known metastases, spleen metastases and some additional osteoblastic bone metastases were clearly depicted with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT.

### ***Impact of $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT on patient management***

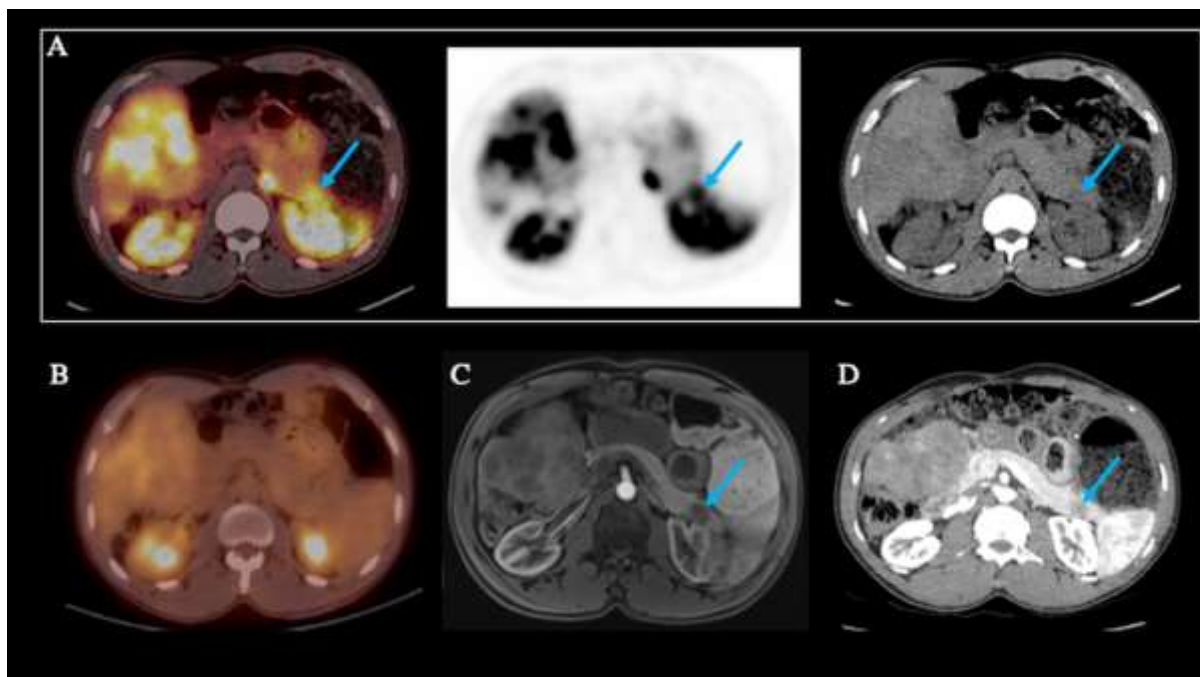
$^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT led to a management change in 17 patients (Table 3). Management changes consisted of 12 major changes and 5 minor changes. Major intermodality changes were observed in twelve patients: cancellation of previously planned liver transplant (patient no. 1), indication for somatostatin analog therapy (patients no. 2, 3, 16), indication for a previously unplanned surgical operation (patients no. 5 and 9), indication for chemotherapy (patient no. 10), validation of PRRT project (patients no. 4, 12, 23 and 30) and indication for chemoembolization of liver metastases (patient no. 24). Minor changes were intramodality management changes or changes in the diagnostic strategy. Indeed, negative  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT led to cancellation of unnecessary biopsy or complementary imaging in four patients (patients no. 7, 20, 21 and 25). All changes were retrospectively classified as pertinent apart from a case of inadequate minor change consisting in an unnecessary pancreatic biopsy. In this patient with multiple metastases (patient no. 6), a lesion in the tail of pancreas was questionable, potentially consistent with adenocarcinoma. This lesion was misinterpreted as negative on the initial report, leading to a biopsy which revealed a NET. The retrospective reading corrected this misinterpretation (Fig 3).



Patient no.	Impact	Relevance	Comment
1	Major	Yes	Positive <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT confirmed the hypothesis of one infra-centimetric pelvic lymph node metastasis previously detected by endoscopic ultrasound. In relation to the patient's altered general condition, it led to cancellation of planned liver transplant, replaced by hepatic intra-arterial embolization. Biopsy failed due to the small size of node
2	Major	Yes	Indication for SSA therapy after confirmation of liver metastases suspected on CI and detection of unexpected pelvic lymph nodes and bone metastases. Histology confirmed the NET origin of hepatic lesions.
3	Major	Yes	Indication for SSA therapy after detection of pelvic lymph node metastases.
4	Major	Yes	TP <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT with high uptake level validated PRRT.
5	Major	Yes	Indication for revision surgery after detection of one pelvic lymph node by <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT. Histology confirmed the capsular effraction by tumor of 1/14 lymph node. Follow-up without recurrence for 3 years.
6	Minor	No	Characterization of one doubtful image of the pancreatic tail seen on CI in a context of metastatic NET. The misinterpretation of <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT led to biopsy the lesion to eliminate an adenocarcinoma. Histology confirmed the NET origin of the pancreatic tail lesion which was retrospectively positive on the re-reading of the examination.
7	Minor	Yes	Suspected recurrence due to peri anastomotic lymph nodes detected on endoscopic ultrasound. Negative <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT led to cancellation of biopsy or complementary imaging. Six months follow-up confirmed the adequate management (negative pelvic MRI and US)
9	Major	Yes	Indication for pelvic lymph node excision associated with hepatic surgery and liver radiofrequency ablation after positive <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT. Histology confirmed the NET origin of hepatic and pelvic lymph node lesions.
10	Major	Yes	Indication for chemotherapy following the detection by <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT of extensive lesions, especially in the liver and bones. Biopsy was positive at liver level.
12	Major	Yes	TP <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT with high uptake level validated PRRT.
16	Major	Yes	Indication for SSA therapy after detection of hepatic and pelvic lymph node recurrence.
20	Minor	Yes	Suspected recurrence was due to a high serum CgA associated with flush. Negative <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT led to cancellation of unnecessary biopsy or complementary imaging. High serum CgA was explained by Proton Pump Inhibitor therapy.
21	Minor	Yes	Suspected recurrence was due to the occurrence of peritoneal thickening associated with mesenteric lymph nodes seen on CI. Negative <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT led to cancellation of unnecessary biopsy or complementary imaging. Twenty-two months follow-up confirmed the adequate management (no sign of recurrence on CI)
23	Major	Yes	TP <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT with high uptake level validated PRRT.
24	Major	Yes	Suspicion of liver metastases seen on CI during follow-up. Positive <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT for several hepatic, bone and pelvic lymph node sites led to start a treatment. Histology confirmed NET origin of hepatic lesions.
25	Minor	Yes	Suspicion of incomplete resection of primary. Negative <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT led to cancellation of unnecessary complementary imaging. A systematic biopsy was negative and confirmed the TN PET result.
30	Major	Yes	TP <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT with high uptake level validated PRRT.

Table 3: Impact of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT on patient management.

CI: Conventional Imaging; TP: True-Positive; TN: True-Negative; FN: False-Negative; CgA: Chromogranin A; PRRT: Peptide Receptor Radionuclide Therapy; SSA: Somatostatin Analogue



**Figure 3:** A 48-year-old man (patient no. 6) was referred to characterize a doubtful lesion of the pancreatic tail in a context of metastatic rectal NET. **(A)** Axial  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT images showed several liver metastases and a focus (SUV<sub>max</sub> 9.8) localized at the tail of the pancreas (arrow), surrounded by areas of high physiological uptake in the spleen, left kidney and left adrenal. This lesion was slightly visible on the corresponding non-enhanced CT scan (arrow). **(B)** Axial  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT didn't showed pathological uptake at pancreatic level. Axial gadolinium-enhanced T1-weighted fat saturated **(C)** and axial enhanced-CT scan **(D)** images clearly displayed the atypical NET metastasis of the pancreatic tail, not enhanced at arterial time and subsequently confirmed by biopsy (arrows).

### **Comparison with $^{18}\text{F}$ -FDG and $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT**

In the 6 patients in whom  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT had been also performed, as well as  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT in 3 of them, a clear superiority of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT over these 2 techniques was observed, especially at lesion-level, according to the number of lesions and to the intensity of uptake (Table 4).

Patient no.	Lesion sites (Ki-67 PI)	<sup>68</sup> Ga-DOTATOC: number of lesions	<sup>18</sup> F-FDG: number of lesions	<sup>18</sup> F-FDOPA: number of lesions	SUV <sub>max</sub> <sup>68</sup> Ga-DOTATOC	SUV <sub>max</sub> <sup>18</sup> F-FDG	SUV <sub>max</sub> <sup>18</sup> F-FDOPA
1	Nodes	1	0	0	4.7	npu	npu
	*Liver (1%)	5	0	0	32.2	npu	npu
	*Rectum (3%)	2	1	-	46.1	3.5	-
2	Nodes	1	1	-	20.1	2.4	-
	*Liver (6%)	5	0	-	35.2	npu	-
	Bones	5	0	-	44.8	npu	-
3	Nodes	5	3	0	11.2	3.6	npu
	*Rectum (15%)	1	1	0	31.8	4.6	npu
4	Nodes	2	0	0	22.1	npu	npu
	Liver	5	5	0	44.7	7.5	npu
	Bones	5	5	5	43.5	7.2	5
5	*Nodes (1%)	1	1	-	56.1	8.9	-
	*Liver (10%)	5	1	-	21.2	4	-
6	Bones	5	0	-	16.9	npu	-
	*Pancreas (10%)	1	0	-	9.8	npu	-

**Table 4:** Comparison of lesion sites, number of lesions and SUV<sub>max</sub> values of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, <sup>18</sup>F-FDG and <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT.

PI: Proliferative Index / npu: no pathological uptake / \*histological record / - not performed

- **Comparison with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT:**

At patient-level, <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT was TP in these 6 patients. <sup>18</sup>F-FDG was TP in 5 of them, showing at least one lesion and FN in one patient, indicating a sensitivity of 83%. On a lesion basis in these 6 patients, <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT detected 49 foci versus 18 on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, corresponding to a significant difference in sensitivity ( $p < 0,05$ ; Fisher's exact test). Comparing <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT findings site by site, <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT identified more foci in pelvic lymph nodes (10 vs 5), liver (20 vs 6), bones (15 vs 5), pancreas (1 vs 0) and rectum (3 vs 2) level (Table 5).

Lesion sites	<sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CT	<sup>18</sup> F-FDG PET/CT
<b>PLN</b>	10	5
<b>Liver</b>	20	6
<b>Bones</b>	15	5
<b>Pancreas</b>	1	0
<b>Rectum</b>	3	2
<b>Total</b>	49	18

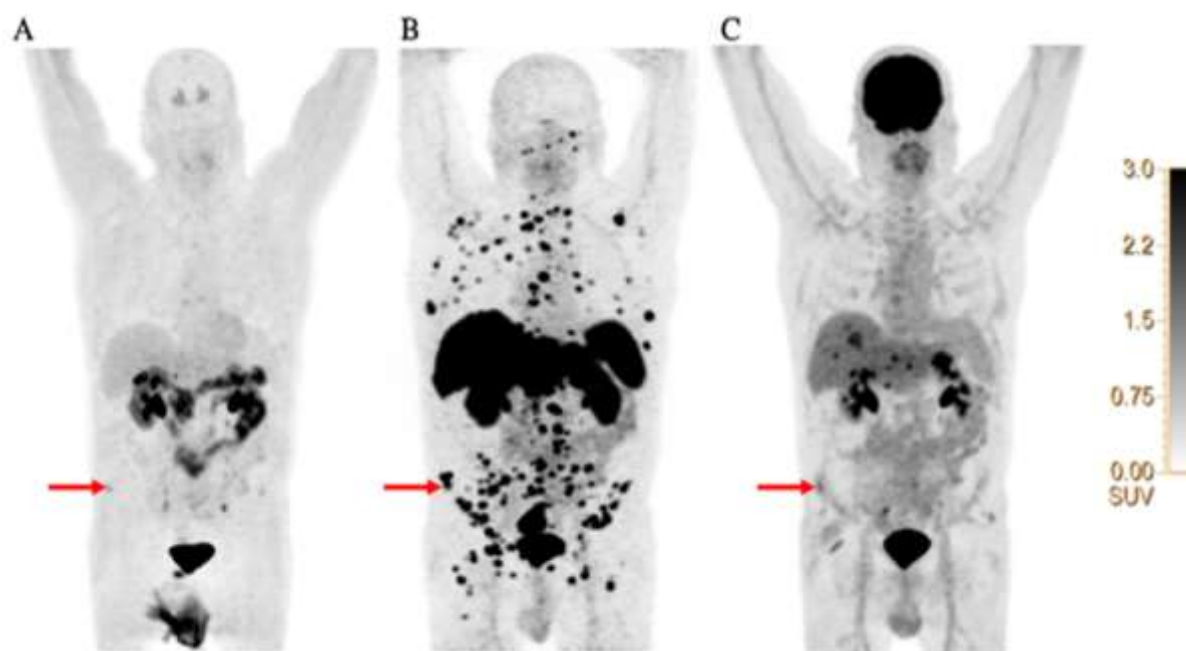
**Table 5:** Number of lesions detected by <sup>68</sup>Ga-DOTATOC and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT.

PLN: Pelvic Lymph Nodes

- **Comparison with <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT:**

$^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT was positive in 1 of 3 patients (patient no. 4), showing a few bone lesions with a very low intensity of uptake and missing all the other extra osseous lesions (in the primary tumor, lymph nodes and liver (Fig. 4)), indicating a sensitivity of 33%. On a lesion basis in this patient no. 4,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT detected 24 foci versus 5 on  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT, corresponding to a significant difference in sensitivity ( $p < 0,05$ ; Fisher's exact test).

The  $\text{SUV}_{\text{max}}$  values for each lesion detected with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT,  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT are reported in Table 4. Comparing lesion by lesion,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT  $\text{SUV}_{\text{max}}$  was clearly higher in all lesions.

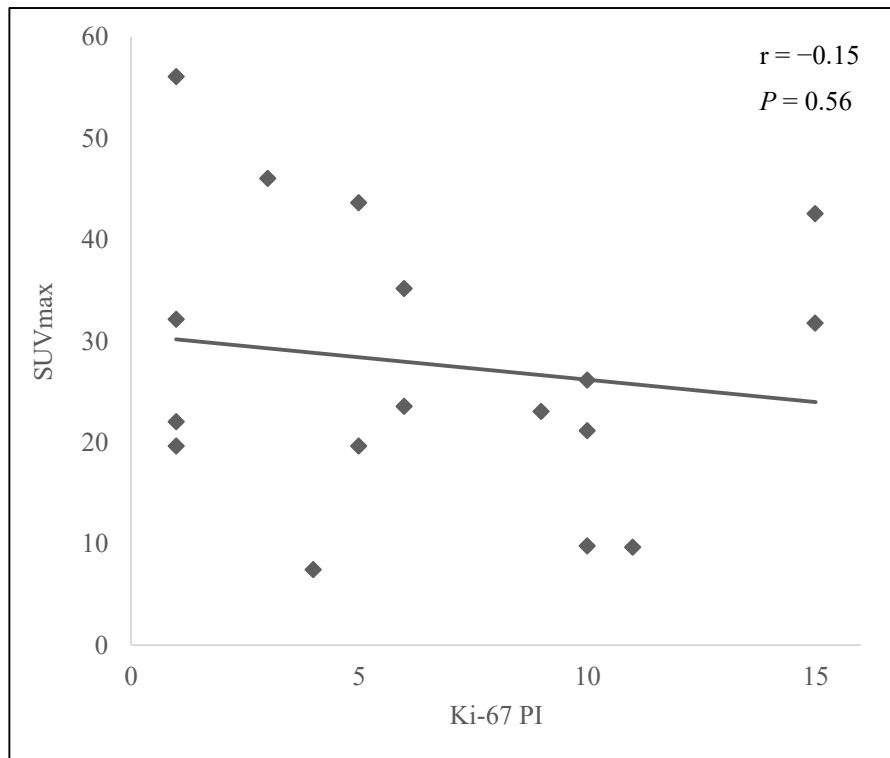


**Figure 4:** Anterior view of 3D Maximum intensity projection PET images:  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (A),  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (B) and  $^{18}\text{F}$ -FDG (C) PET images performed on a 77-year-old man (patient no. 4) for workup before new treatment strategy of a progressive metastatic rectal NET. All three radiotracers identified lesions at bone level (arrows). However,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET identified many more lesions than  $^{18}\text{F}$ -FDOPA.  $^{18}\text{F}$ -FDOPA didn't show extraosseous lesions.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET identified the primary and lesions at liver level while only  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC identified lesions at pelvic lymph node level.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET clearly showed a much more intense uptake than other radiotracers.

### ***Study of the relationship between Ki-67 PI and $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT uptake***

There was no correlation between Ki-67 PI and  $\text{SUV}_{\text{max}}$  among 17 lesions ( $r = -0.15$ ,  $P = 0.56$ ); (Fig. 5). Among these 17 lesions, 4 (24%) grade 1 samples had a median Ki-67 PI of 1% (IQR, 1–1) and median  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of 27.2 (IQR, 21.5–38.2) and 13 (76%) grade 2 samples had a median Ki-67 PI of 9% (IQR, 5–10) and median  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of 23.6 (IQR, 19.7–35.2). Subgroup analysis of an association between Ki-67 PI and  $\text{SUV}_{\text{max}}$  within grade 2 sample was

not significant ( $r = -0.03$ ,  $P = 0.95$ ) and could not be carried out for grades 1 due to a too small sample (Table 6).



**Figure 5:** Relationship between Ki-67 and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC SUVmax. No demonstrated correlation.

Histological grading (WHO 2019)	Total, n (%) (n=17)	Ki-67 PI, Median (%) (IQR)	SUV <sub>max</sub> , Median (IQR)	<i>P</i>
1	4 (24)	1 (1-1)	27.2 (21.5-38.2)	ns
2	13 (76)	9 (5-10)	23.6 (19.7-35,2)	0,95

**Table 6:** Match Lesions—Ki-67 PI and SUVmax.

ns: no signification; IQR: InterQuartile Range; WHO: World Health Organization; PI: Proliferative Index

## Discussion

To the best of our knowledge, the present study is the first to explore the diagnostic performance of SR PET/CT in the specific context of hindgut NETs. Our results indicate a 100% sensitivity and specificity of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT, on a per-patient basis, consistent with the known high performance of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT and more generally of SR PET in well-differentiated NETs, whatever their origin. In this respect, 2 meta-analysis showed a pooled sensitivity and specificity of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT of 92% to 93% and of 82% to 85%, respectively (17, 18), in different types of NETs.

Clinicopathological characteristics of our study population were comparable to those of large epidemiologic cohorts in terms of male-to-female ratio, median age at initial diagnosis and proportion of colic and rectal NETs (19-21) with a high predominance of rectal localization. The most represented histological grade in our study was grade 2, which differs significantly from the high predominance (95%) of grade 1 described by *Kim et al.* (19) but the majority of the patients in our study were referred for extensive disease although 93.1% of patients in the descriptive study by *Kim et al.* (19) had a localized disease.

We reported that lymph nodes were a common site for metastases, mainly in the pelvis with involvement of pre-sacral nodes and nodes adjacent to the iliac arteriovenous system, a distribution corresponding to that described by *Gut et al* (22). In this respect, it is interesting to note that this lymph node distribution seems to differ from that of foregut and midgut NETs where the lymph node involvement is more widespread, especially for midgut NETs with a frequent involvement of supra diaphragmatic lymph nodes (23, 24). In our series, hindgut NETs involved supra-diaphragmatic lymph nodes in only 2/30 patients (patients no. 23 and 30) who were being followed for a spread disease in a context of therapeutic failure.

We also reported an atypical splenic involvement in one patient referred for initial staging (patient no. 17), associated with synchronous multiple liver and bone metastases. NET metastases involving the spleen are extremely rare with an estimated prevalence of 0.07% (25) because it is believed that reticulo-endothelial tissue create an unfavorable environment for the growth and survival of tumor cells (26, 27). To our knowledge, splenic involvement had never been reported in hindgut NETs before. Splenic metastases may originate from the splenic artery, splenic vein or lymphatics. In the present patient, we supposed an hematogenous origin considering the multiple visceral metastases associated.

We have shown an excellent diagnostic performance of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT, on patient basis and also on site basis, although it is evident that every site cannot be checked. This excellent performance led to a change in management in 57% of patients, a proportion similar to that (51%) reported in the metanalysis of *Graham et al.* (17), considering all types of NETs.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT greatly impacted management by allowing identification of additional sites of disease when surgery with curative intent was considered and provided significant additional information compared with anatomic imaging. This additional information most commonly consisted of unexpected identification of disease in bone, liver, and nodal sites.

The impact in our study was pertinent in all cases except for a minor inadequate change in a patient (patient no. 6, Fig. 3) for whom it was a misinterpretation of the  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT which led to an unnecessary pancreatic biopsy. The re reading performed, with careful confrontation of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT with contrast-enhanced CT and MRI allowed to retrospectively correctly characterize this pancreatic lesion whose the uptake was significant but of moderate intensity, in a location (the tail of pancreas) surrounded by zones of high physiologic uptake as spleen and kidney. This example emphasizes the need of confrontation of SR PET with highly specialized morphologic imaging techniques even if, globally, SR PET has been shown superior to anatomic imaging (28) for well-differentiated NETs.

Along with SR PET, NETs can be imaged by using PET with other radiopharmaceuticals.  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{18}\text{F}$ -FDOPA are commonly used in nuclear medicine in order to study different aspects of tumor biology such as glucose or amino acid metabolism. In the present paper, we have realized an intra-individual comparison of the results in the few patients who were also explored with  $^{18}\text{F}$ -FDG and/or  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT. Overall, the sensitivity of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT was clearly superior to that of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT identified only the same lesions detected on  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT with no additional tumor site.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT was able to detect a higher number of lesions at rectum, pelvic lymph node, bone and liver level. Compared with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC had an extraordinary target-to-background contrast, reflected in high standardized uptake values, which are significantly greater than those seen with  $^{18}\text{F}$ -FDG. Indeed, given the low metabolic rate of most well-differentiated NETs, standard PET imaging using  $^{18}\text{F}$ -FDG is relatively ineffective, but positivity denotes highly aggressive lesions and worse prognosis (29-31). Conversely with the prognostic interest of a complementary  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT exploration

in well-differentiated hindgut NETs, we found no interest of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT which had a very poor performance. In digestive NETs, this poor performance is also observed in foregut NETs, contrasting with the fact that  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT is an excellent tool in NETs deriving from midgut (32) with a performance sometimes better than that of SR-PET (23).

Otherwise, we did not find any correlation between Ki-67 PI and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT PET  $\text{SUV}_{\text{max}}$  values which differs from the results of *Chan et al.* study (33) where an inverse correlation between Ki-67 PI and  $\text{SUV}_{\text{max}}$  was observed in NETs. It might be explained by the low statistical power of our analysis.

The main limitation of our study is its retrospective design however linked to the rarity of patients presently referred for this indication. It is mainly due to an access to SR-PET still limited in terms of PET/CT machines and  $^{68}\text{Ga}$  generators but we should see an increase of patients referred as hindgut NETs are not rare, especially rectal NETs for whom the incidence is increasing for several years (34).

A second limitation is the selection bias, as most patients were referred for  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT after other imaging techniques had failed or had given insufficient results, preventing a real comparison between the performance of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT and the performance of other imaging modalities.



## Conclusion

$^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT appears as an accurate imaging modality in the assessment of well-differentiated NETs deriving from hindgut with a high pertinent impact on patient management. We suggest that  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT should be employed as the first-choice nuclear medicine modality, possibly with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT as a complementary method for its interest in evaluation of prognosis of the disease.

By contrast and subject to the limited experience with  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT, this examination does not seem to have any added value in this indication.

## References

1. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, Maples WJ, O'Dorisio TM, Warner RR, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas*. 2010;39(6):767-74.
2. Merg A, Wirtzfeld D, Wang J, Cheney R, Dunn KB, Rajput A. Viability of endoscopic and excisional treatment of early rectal carcinoids. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(7):893-7.
3. Wang AY, Ahmad NA. Rectal carcinoids. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22(5):529-35.
4. Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, Schulz S, Sanger J, Prasad V, et al. Molecular imaging with (6)(8)Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1659-68.
5. Kulaksiz H, Eissele R, Rossler D, Schulz S, Hollt V, Cetin Y, et al. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut*. 2002;50(1):52-60.
6. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schafer M, et al. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(10):1617-26.
7. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007;48(4):508-18.
8. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Koehler G, Waller CF, Scheruebl H, et al. Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology*. 2001;220(2):373-80.

9. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med*. 1998;25(1):79-83.
10. Belhocine T, Foidart J, Rigo P, Najjar F, Thiry A, Quatresooz P, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67. *Nucl Med Commun*. 2002;23(8):727-34.
11. Sundin A, Eriksson B, Bergstrom M, Langstrom B, Oberg K, Orlefors H. PET in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1014:246-57.
12. 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.
13. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with (68)Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and (18)F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(9):1588-601.
14. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Neuroendocrine and adrenal tumors. Version 2.2020. National Comprehensive Cancer Network Web site.
15. 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):182-8.
16. Breeman WA, de Jong M, de Blois E, Bernard BF, Konijnenberg M, Krenning EP. Radiolabelling DOTA-peptides with 68Ga. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(4):478-85.
17. Graham MM, Gu X, Ginader T, Breheny P, Sunderland JJ. (68)Ga-DOTATOC Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med*. 2017;58(9):1452-8.

18. Yang J, Kan Y, Ge BH, Yuan L, Li C, Zhao W. Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2014;55(4):389-98.
19. Kim ST, Ha SY, Lee J, Hong SN, Chang DK, Kim YH, et al. The Clinicopathologic Features and Treatment of 607 Hindgut Neuroendocrine Tumor (NET) Patients at a Single Institution. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(19):e3534.
20. Shen C, Yin Y, Chen H, Tang S, Yin X, Zhou Z, et al. Neuroendocrine tumors of colon and rectum: validation of clinical and prognostic values of the World Health Organization 2010 grading classifications and European Neuroendocrine Tumor Society staging systems. *Oncotarget.* 2017;8(13):22123-34.
21. Zhang Y, Shang L, Zhang PP, Chen LH, Wang W, Fang C, et al. Clinicopathological features and prognostic validity of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) and American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th staging systems in colonic neuroendocrine neoplasms. *Cancer Med.* 2019;8(11):5000-11.
22. Gut P, Waligorska-Stachura J, Czarnywojtek A, Sawicka-Gutaj N, Baczyk M, Ziemnicka K, et al. Hindgut neuroendocrine neoplasms - characteristics and prognosis. *Arch Med Sci.* 2017;13(6):1427-32.
23. Ouvrard E, Chevalier E, Addeo P, Sahakian N, Detour J, Goichot B, et al. 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.
24. Wang YZ, Mayhall G, Anthony LB, Campeau RJ, Boudreaux JP, Woltering EA. Cervical and upper mediastinal lymph node metastasis from gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors: true incidence and management. *J Am Coll Surg.* 2012;214(6):1017-22.

25. Carreras C, Kulkarni HR, Baum RP. Rare metastases detected by (68)Ga-somatostatin receptor PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. *Recent Results Cancer Res.* 2013;194:379-84.
26. Comperat E, Bardier-Dupas A, Camparo P, Capron F, Charlotte F. Splenic metastases: clinicopathologic presentation, differential diagnosis, and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(6):965-9.
27. Lam KY, Tang V. Metastatic tumors to the spleen: a 25-year clinicopathologic study. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(4):526-30.
28. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, Malago M, Bockisch A, Kuehl H, et al. The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg.* 2010;252(5):850-6.
29. Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul JL, et al. High prognostic value of 18F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *J Nucl Med.* 2014;55(11):1786-90.
30. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2010;16(3):978-85.
31. Frilling A, Akerstrom G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(5):R163-85.
32. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruszniewski P, de Beco V, Aide N, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med.* 2006;47(9):1455-62.
33. Chan H, Moseley C, Zhang L, Bergsland EK, Pampaloni MH, Van Loon K, et al. Correlation of DOTATOC Uptake and Pathologic Grade in Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2019;48(7):948-52.

34. 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):1335-42.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

---

Nous avons montré que la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC était un examen très performant dans l'exploration des TNE colorectales bien différenciées dérivant de l'intestin postérieur (ou hindgut). En effet, cet examen, en plus de présenter de hautes valeurs de sensibilité et de spécificité, impactait de façon pertinente la prise en charge dans plus d'un cas sur deux, avec pour conséquences une escalade ou au contraire une désescalade thérapeutique pour les patients de notre cohorte. Notre étude a également montré que le choix du radiotracer  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC apparaissait plus approprié que celui des radiotraceurs  $^{18}\text{F}$ -FDOPA et  $^{18}\text{F}$ -FDG lors de l'exploration de ces tumeurs car il permettait la détection d'un plus grand nombre de lésions malignes. Le radiotracer  $^{18}\text{F}$ -FDG pourrait demeurer cependant utile, en complément du  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, dans l'exploration des TNE colorectales, en raison de son potentiel intérêt dans l'évaluation pronostique de la maladie. Nos données préliminaires ne semblent par contre pas mettre en évidence d'intérêt diagnostique de la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans cette indication.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.



J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.



**NOM ET PRENOM :** DELABIE Pierre

**SUJET DE LA THÈSE :** Performance diagnostique de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC dans les tumeurs neuroendocrines colorectales dérivant de l'intestin postérieur (hindgut) et impact sur la prise en charge des patients.

**THÈSE :** MÉDECINE

**Qualification :** Médecine Spécialisée

**ANNÉE :** 2021

**NUMERO D'IDENTIFICATION :** 2021ANTI0594

**MOTS CLEFS :** Imagerie Moléculaire –  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC – Tomographie par Émission de Positions – Tumeurs Neuroendocrines – Intestin Postérieur – Oncologie

---

**Introduction :** Notre étude rétrospective avait pour principaux buts de déterminer la performance diagnostique de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC chez les patients atteints de TNE colorectales bien différenciées dérivant de l'intestin postérieur et d'évaluer l'impact de cet examen sur la prise en charge des patients.

**Matériels et méthodes :** Nous avons analysé les résultats de TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC ainsi que les données cliniques de 30 patients atteints de TNE colorectales bien différenciées dérivant de l'intestin postérieur ; ces résultats étaient confrontés aux données anatomopathologiques et/ou de suivi des différents patients. L'impact de notre examen sur la prise en charge des patients a été déterminé à posteriori, en comparant la prise en charge envisagée avant l'examen TEP à celle décidée après, lorsque nous disposions des informations utiles.

**Résultats :** Notre analyse par patient a montré que la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC était performante chez les 30 patients de l'étude. Cette technique d'imagerie a correctement identifié la tumeur primitive, lorsqu'elle était encore en place, et a permis la détection de métastases méconnues chez 36% des patients adressés pour réalisation d'un bilan d'extension initial. Les résultats de la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC ont entraîné une modification de la prise en charge chez 57 % des patients.

**Conclusion :** La TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC est une technique d'imagerie performante pour l'exploration des patients atteints de TNE colorectales bien différenciées et qui impacte de façon importante leur prise en charge.

---

**JURY :**

Madame le Pr Rachida LEBTAHI (Présidente)

Madame le Pr Françoise MONTRAVERS (directrice)

Monsieur le Pr Karim FARID

Monsieur le Pr David FUKS

Monsieur le Dr Éric BAUDIN

---