



Nöroendokrin Tümörlerde Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesinde Ga-68 DOTATATE PET/BT

Ga-68 DOTATATE PET/CT in the Evaluation of Therapy Response in Neuroendocrine Tumors

© N. Özlem Küçük, © Mine Araz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Ga-68 DOTA-DPhe-Tyr3-oktreotat (DOTATATE) pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), nöroendokrin tümörlerin (NET) tanı ve takibinde en yaygın kullanılan fonksiyonel görüntüleme metodudur. NET'lerde tedaviler tümörün diferansiyasyon derecesi ve fonksiyonel durumuna göre değişiklik göstermekle birlikte çoğunlukla tümör hücreleri üzerinde ekspresyonu artmış somatostatin reseptörlerini hedef alan tedaviler kullanılmaktadır. Peptid reseptör radyonüklid tedavide (PRRT), bu yolak üzerinden etki eden ve NET'lerde en sıklıkla kullanılan sistemik tedavilerden biridir. Tedavi yanıtı değerlendirilmesinde düşük metabolizma, selim davranışlı ve yavaş büyüme gösteren bu tümörler için radyolojik ve fonksiyonel yöntemler halen tartışmalıdır. Bu derlemede, NET'lerde tedavi yanıtının, özellikle PRRT yanıtının değerlendirilmesinde Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin yeri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, Ga-68 DOTATATE PET, tedavi yanıtı

Abstract

Ga-68 DOTA-DPhe-Tyr3-octreotate (DOTATATE) positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) is the most widely used functional imaging method in diagnosis and follow up of neuroendocrine tumors (NET). Although therapies differ according to the differentiation grade and functional state of the tumor, mostly therapies targeting the somatostatin receptors overexpressed on the tumor cells are used. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is one of the most frequently used systemic therapies in NET's and acting on this cascade. Radiological and functional methods in evaluation of therapy response in these tumors with slow metabolism, benign behaviour and slow growing rate are still a matter of debate. In this review, the place of Ga-68 DOTATATE PET/CT in evaluation of therapy response, especially PRRT in NET's.

Keywords: Neuroendocrine tumor, Ga-68 DOTATATE PET, therapy response

Giriş

Ga-68 DOTATATE pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), nöroendokrin tümörlerin (NET) yüzeyinde eksprese edilen somatostatin reseptörlerinin görüntülemesinde en yaygın kullanılan metottur (1,2). F-18 florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT, orta ve yüksek grad'lı tümörlerin metabolik değerlendirilmesinde somatostatin görüntülemeye

komplementer olarak kullanılmaktadır (3). NET'lerde son yıllarda tedavi seçenekleri çoğalmış ve nispeten nadir rastlanan bu tümörlerde özellikle peptid reseptör radyonüklid tedavinin (PRRT) etkinliği, geniş hasta grubunda ancak yakın zamanda kanıtlanabilmiştir (4). Solid tümörlerde tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yerleşik olan yaklaşım ve Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* - RECIST, 2000) gibi kabul görmüş kriterler,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. N. Özlem Küçük, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 715 90 10 E-posta: kucuko68@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0717-8261

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

bu selim seyirli, düşük metabolizmalı ve yavaş büyüyen tümörlerde optimal tedavi yanıtını yansıtmamaktadır. Tümör boyutunda gerçekleşen minimal artış, stabil hastalık olarak değerlendirilebilmektedir. Semptomatik yanıt ve laboratuvar değerlerinde düzelme bazen tümör boyutunda hedeflenen küçülme sağlanamasa dahi elde edilebilmekte, klinik yanıt ile radyolojik yanıt arasında bir çelişkiye sebep olabilmektedir. İntratümöral nekroz ve tümör kanlanması azalma yanıtı değerlendirilmediği bu aşamada göz önünde bulundurulmalıdır. Fonksiyonel görüntüleme bu aşamada faydalı olabilmektedir.

Solid tümörlerde radyolojik yanıt için geliştirilen RECIST kriterleri ile birlikte metabolik yanıtı değerlendirmeyi de içeren bir model olan Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri de kullanılmaktadır (5). FDG PET/BT çalışmasından elde edilen pik standart tutulum (SUL_{pik}), metabolik tümör volümü ve total lezyon glikolizisi parametrelerini temel alan bu kantitatif değerlendirme yöntemi henüz NET'lerde Ga-68 DOTATATE PET çalışması için doğrulanmamıştır. Ga-68 DOTATATE PET/BT'de görüntüleme prensibi, somatostatin reseptörleri aracılığıyla olduğundan, tedavi sonrası görüntülerinde aktivite tutulum yoğunluğundaki azalma tedavi yanıtı veya somatostatin reseptör kaybı (dediferansiyasyon) ile ilişkili olabileceğinden, değerlendirme tüm radyolojik, laboratuvar ve klinik bulgular ile korele olarak yapılmalıdır (6) (Resim 1). FDG PET/BT, klinik olarak progresyon düşünülen hastalarda dediferansiyasyon değerlendirilmesinde bu aşamada da faydalı olabilir (7).

Klinik Çalışmalar

Literatürde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin yerinin araştırıldığı çalışma sayısı bahsedilen sebepler nedeniyle oldukça azdır. Araştırmalar, genellikle PRRT yanıtı üzerine yoğunlaşmıştır.

2009 yılında yapılan ilk çalışmada PRRT yanıtının değerlendirilmesinde Ga-68 DOTATATE PET/BT ile BT/manyetik rezonans görüntüleme (MR) kıyaslanmıştır. Kırk altı NET hastasında yapılan bu çalışmada, uzun dönem radyolojik takipler göz önünde bulundurulduğunda, Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin tedavi yanıtının anatomik görüntülemeye herhangi bir üstünlüğünün bulunmadığı ancak tedavi sırasında gelişen yeni metastatik odakların gösterilmesinde faydalı olabileceği savunulmuştur. Ga-68 DOTATATE PET/BT ile 1 hastada küçük akciğer metastazları, 3 hastada da karaciğerde progresif hastalık gösterilememiştir.

Ayrıca lezyon bazında standartlaştırılmış tutulum değeri (*standardized uptake value* - SUV) değişikliklerinin tedavi yanıtı değerlendirilmesinde herhangi bir katkısının bulunmadığı da gösterilmiştir (8)

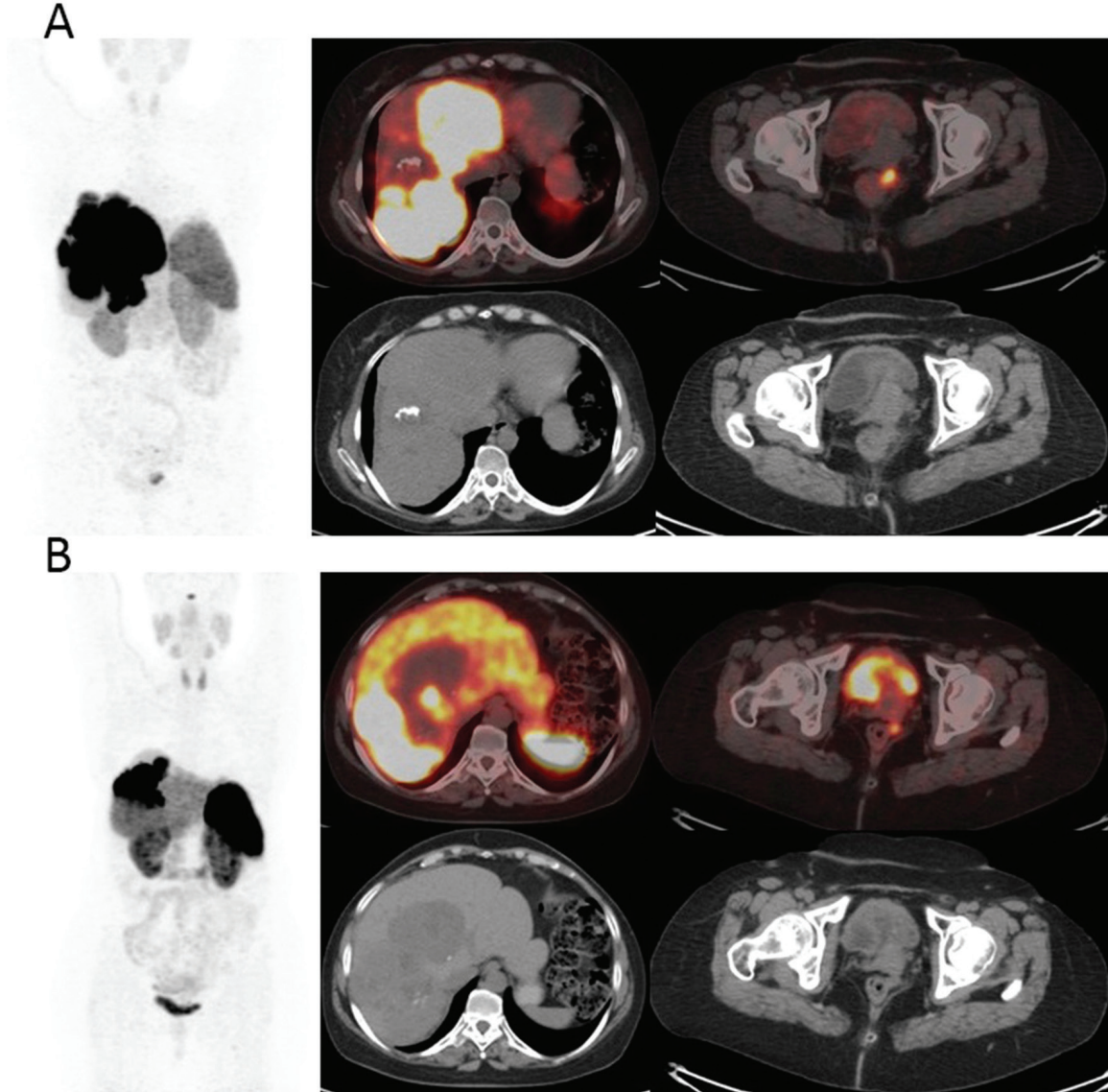
Haugh ve ark. (9) 2010 yılında PRRT verilen 33 iyi diferansiyeli NET hastasında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde Ga-68 DOTATATE PET/BT çalışmasının rolünü araştırmışlardır. Bazal Ga-68 DOTATATE PET/BT çalışmasından elde edilen SUV_{maks} tümör/dalak oranı ve bazal çalışma ile tedavi sonrası 3. ayda yapılan Ga-68 DOTATATE PET değerleri arasındaki fark (delta) değerlendirmeye alınmıştır. İlk PRRT siklusu sonrası SUV_{maks} -tümör/ SUV_{maks} -dalak oranında düşüş saptanan hastalarda progresyonsuz sağkalımın, bu oranın stabil kaldığı veya artış gösterdiği hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir (6 aya karşın median sağkalıma henüz ulaşılammış, $p=0,002$). SUV_{maks} değerlerinde azalma olan hastalarda ise diğerlerine göre progresyonsuz sağkalımda herhangi bir farklılık olmadığı saptanmıştır (14 aya karşın median sağkalıma henüz ulaşılammış, $p=0,22$). Regresyon analizinde ise takipte progresyonu öngörmeye tek bağımsız faktörün SUV_{maks} -tümör/ SUV_{maks} -dalak olduğu bulunmuştur. PRRT öncesinde semptomatik olan 17/33 hastada klinik iyileşme ile SUV_{maks} -tümör/ SUV_{maks} -dalak oranı korele bulunurken ($p<0,05$), SUV_{maks} değişikliği anlamlı bulunmamıştır ($p=0,10$). Kromogranin A ve nöron spesifik enolaz gibi tümör belirteçlerindeki değişiklikler ile SUV değerlerindeki değişiklikler, klinik iyileşme veya progresyona kadar geçen süre arasında da herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Her ne kadar prospektif çalışmalar ile desteklenmeye ihtiyaç duysa da, bu çalışmaya ait veriler sağkalım korelasyonu ile bu alanda yayınlanmış nadir objektif sonuçları bulundurması bakımından önem taşımaktadır (9).

Aynı çalışmada, SUV değerlerinin tedavi yanıtının değerlendirilmesinde herhangi bir katkısının bulunmayışının gerekçesi şöyle açıklanmıştır: radyofarmasötik plazmadan temizlenmesi tedaviden etkilenebileceği için SUV_{maks} değerleri etkilenebilir ve tedavi yanıtını yansıtmayabilir. Ayrıca tedavi sonrasında tümöral tutulum azalıp, fizyolojik tutulum alanlarında aktivite tutulumu arttığı için çalışmada SUV_{maks} 'a alternatif olabilecek başka bir indeks önerilmiş, SUV_{maks} -tümör/ SUV_{maks} -dalak oranı araştırılmıştır. Çalışmada tedavi ile dalakta aktivite tutulumunun arttığı gösterilmiştir. Eğer tümör tedaviden fayda gördüyse, radyofarmasötik tümöral dokudan fizyolojik tutulum alanlarına kayacak ve bu oran SUV_{maks} 'a göre daha belirgin şekilde değişecektir. Tedaviyle gelişen farmakodinamik değişiklikleri de

hesaba katan bu yöntem ile tedavi yanıtının objektif olarak değerlendirilebileceği savunulmuştur. Ancak tabii ki, bu yöntemin daha çok sayıda çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir (9).

Huizing ve ark. (10) yakın zamanda yayınlanan çalışmalarında 44 NET hastasında radyolojik

görüntüleme, serum kromogranin A düzeyleri ve Ga-68 PET/BT'nin sağkalımı öngörmedeki değerini araştırmışlardır. RECIST kriterlerine göre progresif hastalığı olan hastalarda stabil hastalık sağlananlara göre sağkalımın düşük olduğu gösterilmiştir. Choi kriterlerine göre stabil hastalığı olanlarda da parsiyel yanıt elde edilenlere göre sağkalım daha kısa bulunmuştur. Bazal



Resim 1. Kırk sekiz yaşında kadın hasta, grade 2 rektum NET, Ki-67 proliferasyon indeksi %2 olarak değerlendirilen hastanın tedavi öncesi GA-68 DOTATATE PET/BT çalışmasında (A) karaciğerde geniş alanı tutan yaygın multipl metastatik kitle lezyonunda (SUV_{maks}: 33,0) ve sol pararektal lenf nodunda (SUV_{maks}: 9,5) patolojik aktivite tutulumları izlenmiştir. Dört kür Lu-177 DOTATATE tedavisinden 6 hafta sonra yapılan Ga-68 DOTATATE PET/BT görüntülerinde (B) karaciğerdeki dev metastatik lezyonlarının boyutlarının ve aktivite tutulum yoğunluğunun belirgin gerilediği (SUV_{maks}: 23,0) ve sol pararektal lenf nodunda önceki çalışmaya göre daha düşük yoğunlukta (SUV_{maks}: 4,2) aktivite birikimleri izlenmiş olup, görünüm tedaviye kısmi yanıt ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir

PET/BT: Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi, SUV: Standart tutulum değeri, NET: Nöroendokrin tümörler

Ga-68 DOTATATE PET/BT çalışması ile kıyaslandığında SUV parametrelerindeki değişiklikler ile klinik sonuçlar arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Yine de bazı hastalarda tedavi sonrası 3. ayda ve 9. ayda çekilen Ga-68 DOTATATE PET/BT çalışmasında radyolojik görüntüleme yöntemlerince anlamlı kabul edilmeyen yeni odaklar saptanabilmiş ve progresif hastalık tanısı konabilmiştir (10).

Radiomics ve Veri Madenciliği Çalışmaları

Son yıllarda, konvansiyonel görüntüleme parametreleri ve tedavi yanıtı için kullanılan kriterler haricinde radiomics, veri madenciliği veya sentetik veri gibi başlıklar altında yeni parametreler geliştirilmiştir. Anatomik ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarından elde edilen ham verilerin sadece görsel değerlendirmede kullanılmasından öte, yeni teknolojilerin getirdiği yazılımlar aracılığıyla görüntünün ilerisinde matematiksel modellemeler yapılarak bu modellerin klinik değerlendirmelerde kullanılabilmesi gösterilmiştir. Tümör içerisinde her alanda metabolizma aynı olmayıp, somatostatin reseptör dağılımı ve diferansiyasyon kitle içerisinde değişiklik gösterebilmektedir. İntratümöral heterojenite olarak tanımlanan bu durumun tümörün biyolojik davranışını etkilediği, dolayısıyla uygulanan tedavilere yanıtın da bu sebeple değişken olabileceği düşünülmektedir. Radyolojik görüntülemelerin yanı sıra fonksiyonel görüntülemeler üzerinden elde edilen bazı parametreler de bu anlamda yol gösterici olabilmektedir. Henüz kesin kabul edilen veriler bulunmasa da, çalışmalarda daha çok tedavi öncesinde çekilen bazal PET/BT çalışmasından elde edilen doku parametrelerinin prognostik önemi üzerinde durulmuştur. Werner ve ark. (11) çalışmasında bazal Ga-68 DOTATATE PET/BT'de, hesaplanan entropinin PRRT sonrası progresyonsuz ve genel sağkalımı öngörebildiği, konvansiyonel parametreler ile ise böyle bir tahmin yapılamadığı gösterilmiştir. Aynı çalışma grubunun daha yakın zamanda yayınladığı, G1/2 pankreatik NET hastalarında yürütülen çalışmada da entropi ile PRRT sonrası sağkalım süresi arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, bu çalışmada da konvansiyonel PET parametreleri ile böyle bir ilişki yakalanamamıştır (12).

Weber ve ark. (13) 2020 yılında yayınladıkları çalışmada, PRRT ile birlikte farklı tedavilere yanıtın değerlendirilmesi için Ga-68 DOTATOC PET/MR'yi değerlendirmişlerdir. Tedavi ile PET/MR çalışmasında hangi semikantitatif PET parametrelerinde değişiklik olduğu ve bazal çalışmada bu parametrelerden hangisinin tedavi yanıtını öngördüğü araştırılmıştır. Çalışmada,

hiçbir bazal PET parametresi PRRT yanıtını öngörmeye başarılı bulunmamıştır. Tedaviye yanıt veren hastalarda görünür difüzyon katsayısı haritalamasında lezyon volümünde ve entropide azalma gözlenmiştir. Dokuz hastada yapılan değerlendirme, çalışma grubunun küçük olması nedeniyle daha az güvenilir olmakla birlikte, literatürde bu konuda sınırlı veri bulunduğu dikkate değer bulunmuştur (13).

Fonksiyonel görüntülemeye radiomics parametreleri henüz klinik kullanıma adapte edilememiştir. Bunun en önemli sebebi fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında cihaz, çekim, rekonstrüksiyon ve görüntü işleme sonrası basamakların merkezler arası farklılıklar göstermesi nedeniyle parametrelerin tekrar edilebilir güvenilir sonuçlar vereceğinden emin olunamamasıdır. NET'ler gibi nadir görülen ve PRRT gibi sıklıkla uygulanmayan tedavilerde bu yeni yöntemlerin kliniğe adapte edilebilmesi için çok sayıda destekleyici çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (14).

Sonuç

NET'lerde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde optimal görüntüleme metodu henüz tartışmalıdır. Ga-68 DOTATATE PET/BT, özellikle PRRT sonrası yanıtın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Tümöral aktivite tutulum yoğunluğundaki değişiklikler kantitatif olarak sağkalımı öngöremese de, tümörün biyolojik davranışı hakkında fikir vermesi, tedavi sonrası radyofarmasötik dağılımındaki değişikliklerin yönlendirici olabilmesi ve radyolojik olarak patolojik değerlendirilmeyen, tedavi sonrasında erken dönemde gelişebilecek yeni odakların saptanabilmesi açısından değerlidir. Dediferansiyasyon ile gelişebilecek somatostatin reseptör ekspresyonunda ve aktivite tutulumunda azalma, tedavi yanıtı değerlendirilmesinde akılda bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

1. Tirosh A, Kebebew E. The utility of 68Ga-DOTATATE positron-emission tomography/computed tomography in the diagnosis, management, follow-up and prognosis of neuroendocrine tumors. *Future Oncol* 2018;14:111-122.
2. Giovannini E, Giovacchini G, Borsò E, et al. [68Ga]-Dota Peptide PET/CT in Neuroendocrine Tumors: Main Clinical Applications. *Curr. Radiopharm* 2019;12:11-22.
3. Carideo L, Prospero D, Panzuto F, et al. Role of Combined [68Ga]Ga-DOTA-SST Analogues and [18F]FDG PET/CT in the Management of GEP-NENs: A Systematic Review. *J Clin Med* 2019;8:1032.

4. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
5. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122S-150S.
6. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1588-1601.
7. Sheikhabaehi S, Sadaghiani MS, Rowe SP, Solnes LB. Neuroendocrine Tumor Theranostics: An Update and Emerging Applications in Clinical Practice. *AJR Am J Roentgenol* 2021:1-12.
8. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009;50:1427-1434.
9. Haug AR, Auernhammer CJ, Wängler B, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT for the early prediction of response to somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010;51:1349-1356.
10. Huizing DMV, Aalbersberg EA, Versleijen MWJ, et al. Early response assessment and prediction of overall survival after peptide receptor radionuclide therapy. *Cancer Imaging* 2020;20:57.
11. Werner RA, Lapa C, Ilhan H, et al. Survival prediction in patients undergoing radionuclide therapy based on intratumoral somatostatin-receptor heterogeneity. *Oncotarget* 2017;8:7039-7049.
12. Werner RA, Ilhan H, Lehner S, et al. Pre-therapy Somatostatin Receptor-Based Heterogeneity Predicts Overall Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Mol Imaging Biol* 2019;21:582-590.
13. Weber M, Kessler L, Schaarschmidt B, et al. Treatment-related changes in neuroendocrine tumors as assessed by textural features derived from ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/MRI with simultaneous acquisition of apparent diffusion coefficient. *BMC Cancer* 2020;20:326.
14. Liberini V, Huellner MW, Grimaldi S, et al. The Challenge of Evaluating Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: The Present and the Future. *Diagnostics (Basel)* 2020;10:1083.