



NET'lerin Tanısında Nükleer Tıbbın Yeri

The Role of Nuclear Medicine in the Diagnosis of NETs

Elgin Özkan, Mine Araz

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

Öz

Nöroendokrin tümörler (NET), nükleer tıbbın gerek tanı aşamasında gerekse tedavi seçenekleri arasında önemli bir rol oynadığı oldukça heterojen bir tümör grubudur. Nükleer tıp açısından somatostatin analogları ile görüntüleme NET tanısında devrim rolü oynamış ve günümüzde pozitron emisyon tomografisi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT) kullanımının artması ile birlikte teranostik kullanım daha önemli hale gelmiştir. Tümör heterojenitesi nedeniyle somatostatin analogları dışında, flor-18 (F-18) florodeoksiglukoz ve F-18 fluoro-dihidroxyphenylalanine gibi farklı PET radyofarmasötikleri de NET tanısında yol gösterici olmaktadır. Bu derlemede NET'lerin tanı, takip ve tedavi yanıtı değerlendirilmesinde yer alan güncel nükleer tıp görüntüleme yöntemleri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, somatostatin, SPECT, PET

Abstract

Neuroendocrine tumors (NET) are a heterogenous group of tumors where nuclear medicine plays an important role at diagnosis and as well as among therapy options. Imaging with somatostatin analogues have a revolutionary role in nuclear medicine and theranostic usage has become more important by increased use of positron emission tomography (PET)/computerized tomography (CT). Due to tumor heterogeneity, other than somatostatin analogues, different PET radiopharmaceuticals like fluorine-18 (F-18) fluorodeoxyglucose and F-18 fluoro-dihydroxyphenylalanine guide NET diagnosis. In this review, recent nuclear medicine imaging methods in diagnosis, follow-up and evaluation of therapy response in NET's are summarized.

Keywords: Neuroendocrine tumor, somatostatin, SPECT, PET

Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET) sıklıkla gastroenteropankreatik (GEP) sistem ve akciğerlerdeki nöroendokrin hücrelerden köken alan oldukça heterojen epitelyal neoplazi grubudur (1). Hücre membranında, en sık tip 2 olmak üzere, somatostatin reseptörlerinin aşırı ekspresyonu gözlenir (1). Dolayısıyla somatostatin analogları (SA) ile görüntüleme başlıca tanı yöntemlerinden birini oluşturmaktadır. Günümüzde galyum-68 (Ga-68) ile işaretli SA ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET), teknesyum-99m (Tc-99m) veya indium-111 (In-111) ile yapılan somatostatin reseptör sintigrafisinin (SRS) yerini almıştır (2). Amerika Nükleer Tıp Derneği uygulama kriterlerine göre, SRS'nin kullanıldığı tüm durumlarda PET görüntüleme tercih edilmeli, PET'in olmadığı durumlarda Tc-99m veya In-111 işaretli somatostatin analogları ile bilgisayarlı tomografi

(BT) eşliğinde hibrid tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)/BT görüntüleme yapılmalıdır (2). Yakın zamanda güncellenen Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*) kılavuzunda, Ga-68-DOTA-DPhel-Try3-octreotate (DOTATATE) PET/BT; çok fazlı BT, çok fazlı manyetik rezonans görüntüleme veya endoskopik ultrasonografi gibi bölgeye özgü anatomik görüntülemelerin yanı sıra önerilen bir değerlendirme aracıdır (3). SRS-PET, ilk tanı sırasında, peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) için hasta seçiminde ve bilinmeyen primerlerin lokalizasyonunda önerilmektedir (2,4). PET görüntülemeyi üstün kılan, primer odak tespitinin yanı sıra lenf nodu, kemik ve periton lezyonlarının yüksek oranda saptanabilmesidir (5).

Flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) PET görüntülemenin NET'lerde kullanımı nispeten daha

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Elgin Özkan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 516 75 47 **E-posta:** ozkanelgin@yahoo.com, ozkanelgin@ankara.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-8543-0744

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

kısıtlıdır. FDG, öncelikle düşük somatostatin reseptör ekspresyonu ve yüksek glikoz metabolizması olan G3 ve yüksek G2 NET'ler için tercih edilen PET ajanıdır (6). SRS ile kombine kullanımı artmış tanı duyarlılığı ve prognoz bilgisi sağlama potansiyeline sahiptir (6,7,8).

NET görüntülemesinde kullanılan bir diğer PET radyofarmasötiti F-18fluoro-dihydroxyphenylalanine'dir (F-18 DOPA). NET'lerde artmış aromatik aminoasit dekarboksilaz aktivitesi nedeniyle görüntüleme için değerli bir tanı aracıdır. Düşük proliferasyon aktivitesine sahip iyi diferansiye orta bağırsak tümörlerinde ilk seçenek görüntüleme yöntemi olarak düşünülebilir. F-18 FDOPA PET/BT ayrıca feokromasitoma ve paragangliomalı hastalarda tanının doğrulanması, ilk evreleme ve yüksek riskli hastaların takibi için yararlıdır. Tümör belirteç yüksekliği olan nöks medüller tiroid kanserinin (MTK) değerlendirilmesinde ve hiperinsülinemik yenidoğanlarda fokal ve yaygın pankreas hastalığının ayırt edilmesinde önemli etkiye sahip olan bir görüntüleme yöntemidir (9). Bununla birlikte, pankreasta izlenen diffüz fizyolojik aktivite tutulumu nedeniyle hiperinsülinizm ve pankreas NET'leri olan erişkinlerde yararı sınırlıdır. Ancak bu dezavantaj karbidopa premedikasyonu ile aşılabılır.

Bu derlemede NET'lerin tanı, takip ve tedavi yanıtı değerlendirilmesinde yer alan güncel nükleer tıp görüntüleme yöntemleri güncel literatürler ve uygulama kılavuzları ışığında özetlenmiştir.

SA ile Görüntüleme

Somatostatin reseptörleri genel olarak nöroendokrin kökenli hücrelerde, fizyolojik veya patolojik süreçler altında hücre yüzeyinde tespit edilirken, meme kanseri, akciğer kanseri ve lenfoma gibi birkaç tümör tipinde de eksprese edilirler. Nöroendokrin kökenli tümörlerin yüzeyinde aşırı derecede eksprese edilmesi nedeniyle NET'ler için ideal görüntüleme ve tedavi hedefidir. Başlıca 5 tip somatostatin reseptör subtipi (SRs) vardır. Bu reseptörler arasında SRs-2 gastrointestinal sistem kökenli NET'lerin yaklaşık %90'ı, pankreatik NET'lerin (pNET) %80'inde eksprese olur. İnsülin üreten pNET'ler istisna olup, SRs-2 ekspresyonu %50'nin altındadır. NET'lerde SRs-2 dışındaki diğer 4 tip somatostatin reseptörü değişken miktarlarda eksprese edilir (10). Somatostatin ya da SA bu reseptörlere yüksek afinite ile spesifik olarak bağlanır. Doğal somatostatin, nöronlar ve endokrin hücrelerde bulunan küçük bir nöropeptittir. Metabolik olarak stabil olmaması nedeniyle daha stabil olan sentetik analogları geliştirilmiştir. SA ile radyo işaretleme

ilk olarak iyot-123 ile yapılmış (I-123 try3-octreotide) ancak yüksek maliyet ve düşük görüntü kalitesi gibi nedenlerle klinik uygulamada yerini alamamıştır. Bunu takiben SPECT görüntüleme için In-111 ve Tc-99m, PET görüntüleme için Ga-68 ve bakır-64 (Cu-64) işaretleme için tercih edilen radyoizotoplar olmuştur.

In-111 İşaretli SA

In-111-DTPA-D-Phe1-octreotide (OctreoScan, Mallinckrodt Inc.), SA içeren ilk radyofarmasötiktir. Spesifik olarak SRs-2'ye, düşük oranda SRs-5'e bağlanır. Yarı ömrü 68 saat olup, 24 ve 48. saatlerde geç görüntü yapılabilir. Octreoscan, NET tanısında kullanılmak üzere 1994 yılında Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration* - FDA) tarafından onaylanmış ve somatostatin reseptörü pozitif tümörlerin tanı ve evrelemesi için altın standart olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, Octreoscan yalnızca SRs-2 ve 5'e afiniteli olduğundan diğer tip somatostatin reseptörü eksprese eden tümörler için uygun bir ajan değildir (11).

Tc-99m İşaretli SA

Tc-99m, nükleer tıp pratiğinde en sık kullanılan radyoizotoptur. Daha ucuz, daha kolay elde edilebilir olması, gama kamera ile görüntüleme için uygun fiziksel özellikleri ve In-111 işaretli bileşikler ile karşılaştırıldığında daha hızlı tümör tutulumu nedeniyle SA ile işaretlenmiştir. Tc-99m-depreotide, SRs-2, SRs-3 ve SRs-5'e yüksek afinite ile bağlanır. Ancak doğrudan işaretleme metodu SA'nın biyolojik aktivitesini etkileyebilir. Şelatör olarak HYNIC kullanıldığında SA yüksek aktivite ile kolayca etiketlenebilir. Tc-99m hidrazinonikotinil-Try3-octreotid (HYNIC-TOC), In-111 etiketli SA'dan daha yüksek tümör/normal doku oranı göstererek birkaç farklı malignite türünün değerlendirilmesinde daha iyi bir performansla sahiptir (12,13).

Ga-68 İşaretli SA

Ga-68, PET görüntülemesinde sıklıkla kullanılan jeneratör ürünü bir radyoizotoptur. Ga-68'in 68 dakikalık kısa yarı ömrü enjeksiyon sonrası erken dönemde görüntüleme imkanı sağlar. Jeneratör ürünü olması nedeniyle elde edilmesi kolay ve kullanımı yaygındır. DOTA veya diğer şelatörler peptidler ile işaretlenmesini kolaylaştırmıştır. Bu nedenle, son yıllarda SA ile bağlanması daha fazla ilgi görmüş ve klinikte başarı ile kullanılan Ga-68 işaretli SA geliştirilmiştir (14). Rutinde sıklıkla kullanılan Ga-68 işaretli SA; Ga-68 DOTA-D-Phe-Try3-octreotid (Ga-68 DOTATOC), Ga-68 DOTA-D-Phe-Try3-octreotate

(Ga-68 DOTATATE) ve Ga-68 DOTA-1-Nal(3)-octreotid (Ga-68 DOTANOC) olarak adlandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda NET'lerde en sık eksprese olan SRs-2'ye her üç radyopeptid afinite gösterirken, en yüksek afinite gösteren bileşik DOTATATE'dir (15,16). Bunun dışında diğer SRs'ler için değişen oranlarda afinite gösterirler. Örneğin, Ga-68 DOTANOC, SRs-2 dışında SRs-3 ve SRs-5'e, Ga-68 DOTATOC Srs-2 ve SRs-5'e (SRs-5 afinitesi DOTANOC'a göre düşüktür), Ga-68 DOTATATE ise esas olarak SRs-2'ye afinite gösterir. Reubi ve ark. (17) DOTATATE'in SRs-2 afinitesinin DOTANOC ve DOTATOC afinitesinden on kat yüksek olduğunu bildirmiştir. Günümüzde rutin klinik uygulamalar ve araştırmalarda en sık kullanılan SA Ga-68 DOTATATE'dir.

Cu-64 İşaretli SA

Cu-64 uzun yarı ömürlü (12,7 saat) ve düşük pozitron enerjili bir PET radyoizotopudur. Uzun fiziksel yarı ömür ve şelatlar ile stabil kompleks form elde edilebilmesi nedeniyle (örneğin; Cu-64 CPTA-D-Phe1-octreotid, Cu-64 TETA-d-Phe1-octreotid ve Cu-64 TETA-Try3-octreotat) somatostatin reseptör görüntüleme için umut vadetmektedir (18). SPECT ile yapılan somatostatin reseptör görüntülemesine üstün olduğu bulunmuştur (19).

SPECT Görüntüleme

NET'leri saptamada %50 ve %80 arasında değişen bir duyarlılık ile yaygın olarak BT ve MR kullanılmaktadır. PET ve SPECT'i içeren fonksiyonel görüntüleme modaliteleri ise pimer tümör ve metastazlarını saptamada daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (20). Özellikle son 20 yıldır somatostatin reseptör görüntüleme, NET tanı ve evrelemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. In-111-DTPA-octreotid (OctreoScan) somatostatin reseptör görüntüleme için en yaygın kullanılan, FDA onaylı ajandır. OctreoScan, hastaların yaklaşık yarısında BT veya MR ile gösterilemeyen lezyonları saptayabilmiştir (21). SPECT sisteminin BT ile kombinasyonu ise tümörün anatomik lokalizasyonu ve SPECT'in doğruluğunu belirgin şekilde iyileştirmiştir (22). OctreoScan ve BT'nin birlikte kullanımının, yalnızca planar OctreoScan görüntülerine kıyasla hastaların yaklaşık %15'inde klinik yaklaşımı iyileştirdiği gösterilmiştir (21,22).

NET'lerin saptanması için OctreoScan'ın duyarlılığı %67 ve %100 arasında değişmektedir (11,14,21,23). In-111-DTPA-octreotid görüntülemenin yaygın endikasyonları tümör ve metastazlarının saptanması, tümör evrelemesi ve hasta takibidir. Ek olarak, SA

ile yapılacak tedaviye yanıt verme potansiyeli olan hastalar ile PRRT'ye aday inoperable ve/veya metastatik hastaların seçilmesi için yararlıdır.

In-111-DTPA-octreotid yakın bir geçmişte kadar NET görüntüleme için altın standart ve Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği'nin hazırladığı kılavuzlarda NET'li hastaların tanısal incelemesinin önemli bir parçası olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte In-111-DTPA-octreotid ile görüntülemenin yetersiz olduğu olgular da vardır. Bu sıklıkla karaciğer gibi yüksek fizyolojik aktivite yanı sıra In-111'in optimal olmayan fiziksel özellikleri ve gama kameraların düşük rezolüsyonu nedeniyle daha küçük lezyonların saptanamamasından kaynaklanmaktadır (24,25). In-111 DTPA-octreotid'den sonra, Tc-99m depreotid, özellikle SRs-2, SRs-3 ve SRs-5 reseptör subtiplerine afinite gösteren ticari olarak geliştirilmiş radyofarmasötiktir. Bazı OctreoScan negatif NET'ler de dahil olmak üzere, çeşitli tümör tiplerini tespit etmek için umut vadetmiştir. Tc-99m Depreotid'in ardından, HYNIC-TOC somatostatin reseptörü pozitif tümörlerin lokalizasyonunda umut vadeden radyofarmasötik olmuştur (12,13,17).

PET Görüntüleme

PET görüntüleme, yüksek duyarlılık ve yüksek uzaysal rezolüsyon yanında tüm vücut tarama ve kantitatif değerlendirme imkanı sayesinde klinik onkolojide önemli bir yere sahiptir. Görüntüleme süresinin birkaç saatle sınırlı kalması ve rutin hibrid sistemler olması nedeniyle SPECT görüntülemeye tercih edilir. Günümüzde Ga-68 ile işaretli SA ile yapılan PET görüntüleme, Tc-99m veya In-111 ile yapılan SRS'nin yerini almıştır (2). Birçok çalışma SRS-PET'in, OctreoScan ve BT ile karşılaştırıldığında yüksek duyarlılık ile artmış tanısal gücünü göstermiştir (sırasıyla; %97, %52, %61) (24). OctreoScan negatif ya da belirsiz olan tüm hastaların %87'sinde Ga-68 DOTATATE PET/BT ile metastaz saptanabilmiştir (25). Yüz otuz bir hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada, SRS-PET'in duyarlılığı OctreoScan, SPECT/BT ve BT/MR ile karşılaştırıldığında oldukça üstün bulunmuştur (sırasıyla; %95,1, %30,9, %45,3) (26). Bu nedenle SRS-PET, NET'lerin görüntülenmesinde altın standart olarak kabul edilmiş ve Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA tarafından onaylanmıştır.

Avrupa Nükleer Tıp Derneği kılavuzuna göre radyofarmasötik yaklaşık 2 MBq/kg dozda uygulanır (27). Enjeksiyon sonrası 45-60 dakikada görüntüleme yapılır. Görüntü alanı sıklıkla kafa tabanından uyluk ortasını kapsar. Beraberinde intravenöz kontrastlı tanısal

BT yapılması gerekliliğine dair fikir birliği olmadığından düşük doz BT çoğu merkez tarafından yeterli görülmektedir (27,28,29).

Oktreotide veya lanreotide gibi SA ile tedavi standart bir tedavi olup hastaların çoğunda kullanılmaktadır. SA ve radyofarmasötikler aynı reseptörlere bağlandığından teorik olarak radyofarmasötiklerin reseptörlere bağlanmasını azaltacağı, bu nedenle SA'nın görüntüleme öncesi kesilmesi gerektiği vurgulansa da, bu konu halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazı merkezler PET/ BT çalışmasının aylık uzun etkili oktreotid dozundan hemen önce yapılmasının en iyi seçenek olduğunu öne sürmektedir (30). Bununla birlikte SA ile yapılan uzun süreli tedavinin karaciğer ve dalak gibi organların tutulumunu azalttığı; ancak NET'lerin tutulumunu etkilemediği gösterilmiştir (31). Bu nedenle Ga-68 DOTA-peptidler ile PET görüntüleme öncesi SA'nın kesilmesinin gerekli olduğuna dair net bir kanıt bulunmamaktadır (27).

Kullanım Alanları

Primer Tanı

NET olduğundan şüphelenilen hastaların primer tanısı genelde zordur. Metastatik olmasına rağmen spesifik olmayan ya da eksik klinik semptomlar veya hormon sekrete eden tümörler için semptomlar olsa da çok küçük primer tümör odağı nedeniyle görüntüleme güçtür. Ga-68 DOTATATE PET'in NET tanısındaki rolünü değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, klinik şikayet (70 hasta), tümör belirteç yüksekliği (49 hasta) veya şüpheli görüntüleme bulguları (53 hasta) nedeniyle NET tanısından şüphelenilen 104 hastanın 36'sında NET tanısı doğrulanırken, 12 hastada NET dışı malignite ve 7 hastada benign tümör saptanmıştır. Ga-68 DOTATATE PET/BT %81 duyarlılık ve %90 özgüllük ile 29/36 hastada NET'i saptarken, 61/68 hastada NET'i dışlamıştır (32). Bu nedenle SRS-PET/BT NET'i saptamak veya dışlamak için oldukça etkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir (2,27).

Primeri bilinmeyen tümör, NET'lerde sık karşılaşılan bir klinik durumdur. Tüm NET'lerin yaklaşık %10-22'sini oluşturur (33). Primer odağın saptanması, eksizyon veya tümör küçültülmesi ile semptomatik iyileşmeye yol açacağı için önemlidir. En sık karşılaşılan primer tümör odakları ince bağırsaklar ve pankreas (33). Primeri bilinmeyen NET tanılı 59 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, Ga-68 DOTANOC PET/BT olguların %59'unda (16 hasta -pankreas, 14 hasta-ileum/jejenum) primer odağı lokalize edebilmiştir (34). Primer tümör odağının

saptanması için In-111 octreotide ve Ga-68 DOTATOC ile yapılan somatostatin reseptör görüntülemeleri karşılaştırıldığında ise iki yöntem arasında bariz fark (sırasıyla %8 ve %46) saptanmıştır (35). Bu nedenle, primeri bilinmeyen NET odaklarının saptanmasında da SRS-PET/BT öncelikli tercih edilen bir yöntem olarak kabul edilmektedir (2,27).

Tedavi Yaklaşımı

SRS-PET'in yüksek tanı doğruluğu tedavideki iyileşmeye de yansımaktadır. Tedavi yaklaşımına SRS-PET/ BT'nin etkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Prospektif bir çalışmada, Ga-68 DOTATATE PET/BT hastaların %33'ünde tedavide değişikliğe neden olmuştur (26). On dört çalışma ve 1561 hastayı içeren güncel bir meta-analizde ise SRS PET/BT hastaların %40'ında tedavi yaklaşımını değiştirmiştir (35). Bu değişikliklerin bazıları PRRT veya SA tedavisi yapmak ya da ekstra hepatik metastaz saptanması nedeniyle karaciğer transplantasyonundan vazgeçmek olarak sıralanmıştır.

Ga-68 DOTATATE PET/BT, iyi diferansiye NET'lerin cerrahi rezeksiyon planında da önemli bir etkiye sahiptir. SRS-PET/BT, pankreatik NET'ler için olguların %33'ünde cerrahi yaklaşımı değiştirirken, olguların tamamında cerraha yardımcı olmuştur (36). SRS-PET/ BT, ileum NET'lerin %96'sında klinik olarak yararlı iken, hemikolektomi gibi standart cerrahi prosedür nedeniyle cerrahi üzerine etkisi %4 gibi oldukça düşüktür.

SA ve SRS-PET için hedef yapı benzer olduğundan, SA ile yapılan tedavi sonuçlarının izlenmesi içinde SRS-PET'in kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak bunun gerekliliğini destekler nitelikte prospektif klinik çalışma olmaması ve oktreotid ve lanreotid gibi SA'nın kabul edilebilir yan etki profili nedeniyle, tedavi öncesi somatostatin reseptör ekspresyonunun görüntülenmesi gerekliliğine dair bir fikir birliği oluşmamıştır (2). Kaldı ki sendromlu hastalarda SRS-PET bulgularından bağımsız olarak SA'nın başlanması önerilmiştir (2). Bununla birlikte sadece bir çalışmada, SRS-PET ile yüksek reseptör ekspresyonu izlenen hastaların, düşük ekspresyonlu hastalara göre anlamlı derecede uzun progresyonsuz sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir (37). Tüm bunlar ışığında günümüzdeki uygulama SA başlangıcında ya da takibinde rutin SRS-PET görüntülemeyi kapsamamaktadır.

PRRT, NET'li hastaların tedavi algoritmasında giderek artan öneme sahip bir tedavi seçeneğidir. Lutesyum-177 (Lu-177) veya yttrium-90 (Y-90) radyonüklidleri sentetik SA aracılığıyla somatostatin reseptörlerine bağlanır ve ardından hücre içine alınarak hücrede hasar oluşturur. PRRT ile yapılan ilk prospektif randomize çalışma olan

NETTER-1 sonuçları, mid-gut NET'lerde Lu-177 DOTATATE ve yüksek doz octreotid kollarını karşılaştırmış ve Lu-177 DOTATATE tedavisi alan hastaların progresyonsuz sağkalımında anlamlı bir uzama göstermiştir (38). NETTER çalışmasında, SR ekspresyonunun belirlenmesi için SRS-PET kullanılsa da In-111 octreotide sintigrafisindeki Krenning skoru kullanılmıştır (39). Diğer tek kollu tüm PRRT çalışmaları, hasta dahil etme kriteri olarak SRS'yi gerekli görmüş ve In-111 octreotid yerine SRS-PET'in kullanılmasını kabul etmiştir. SRS-PET, PRRT'ye verilen yanıtı öngörebilir (40) ve pozitif hastalık kriterleri henüz geliştirilmemiş olmasına rağmen, SRS-PET'in In-111-pentetreotit'den daha doğru bir seçim aracı olduğu düşünülmektedir.

Tedavi İzlemi

Tedavi yanıtı değerlendirilmesinde SRS-PET'in rolü hala tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Tutulumun azalması, tümör volümü ve reseptör sayısında azalma anlamına gelirken, SRS negatif olan indifferansiye kolonların gelişmiş olma ihtimalini dışlamamaktadır. Diğer yandan, BT'nin NET'ler için sınırlılıkları olsa da standard bir onkolojik görüntülemesidir. Solid tümörlerde RECIST tedavi yanıt kriterleri yaygın olarak kullanılırken, GEP-NET'ler için kullanımı çeşitli sebeplerle sorgulanmıştır. Örneğin; yavaş gelişen tümörler intervallar arasındaki yavaş değişim nedeniyle yanlışlıkla stabil olarak yorumlanabilir. Kaldı ki sağkalım üzerindeki kanıtlanmış etkilerine rağmen, NET tedavileri ile nadiren boyut gerilemesi elde edilir. Hedef tedavilerinin etkisi boyut değişikliğinden çok vaskülarizasyon azalması ve intratümöral nekrozdur. Özellikle, karaciğer lezyonları ilk kez intratümöral nekroz ile fark edilebilir ve bu yanlışlıkla progresyon olarak yorumlanabilir. SRS-PET ile karşılaştırıldığında BT'nin sınırlı duyarlılığı, özellikle karaciğer lezyonları için bir dezavantajdır (41). Karaciğer metastazlarında tedaviye ikincil oluşabilen kistik değişiklikler de tedavi yanıtı için boyut ölçümünün yanıltıcı etkisine katkıda bulunur. Son olarak, morfolojik kriterler tedavi yanıtı için her zaman prognostik değildir, en azından bazı PRRT çalışmalarında, progresyonu olmayan hastaların remisyon durumundan bağımsız olarak benzer sağkalıma sahip olduğu görülmüştür (42).

Söz konusu sınırlılıklar nedeniyle tedavi yanıtının değerlendirilmesi için daha iyi kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ga-68 DOTATOC PET, BT'ye kıyasla metastazları daha erken dönemde saptayabildiğinden hastalık progresyonunu erken evrede gösterebilir (42). Ayrıca, Ga-68 DOTATATE PET, PRRT sonrası erken tedavi yanıtının izlenmesi için kullanılabilir. Otuz üç hastalık bir

çalışmada, ilk siklus PRRT sonrası tümör/dalاک tutulum oranındaki azalma progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (43).

Rekürrens Saptanması

NET'lerde cerrahi rezeksiyon sonrası nüks sıktır. Pankreatik NET'li hastaların dahil edildiği bir çalışmada, primer tümör cerrahisi sonrası rekürren hastalık oranı %42, ince bağırsak NET'li hasta grubunda ise %59 olarak bulunmuştur (44). Bu nedenle, rekürrensin erken saptanması tedavi kararı açısından önemlidir. Cerrahi sonrası takipte görüntüleme için güncel bir kılavuz bulunmamaktadır. 2021 NCCN kılavuzu önerilerine göre, genel olarak NET görüntüleme amacıyla, görüntüleme sayısını azaltmak için SRS-PET/BT'nin kontrastlı BT veya MR (tercihen dual faz karaciğer BT veya MR) ile kombine edilmesi önerilmektedir. Octreotid SPECT/BT daha az duyarlı olduğu için önceliğin SRS-PET/BT veya SRS PET/MR lehine olması, yüksek grade NET ya da kötü diferansiye nöroendokrin karsinoma şüphesi ya da tanısı varsa bu olgulara FDG PET/BT'nin eklenmesinin yararlı olacağı bildirilmiştir (45).

Ga-68 DOTATATE PET/BT, rekürrens saptanmasında başarılı bir yöntem olsa da cerrahi sonrası enflamatuvar değişiklikler malignite ile karışabilir. Bu nedenle, tümör biyobelirteçlerini içeren klinik korelasyon yardımcı olabilir. NET rekürrensini saptanmasında Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin tanı performansının değerlendirildiği bir çalışmada, primer kütatif cerrahi sonrası, tümör belirteç yüksekliği (n=27), klinik olarak rekürrens şüphesi (n=6) ve düzenli takibin bir parçası olarak (n=30) 66 hasta değerlendirilmiş ve hastaların 29'unda rekürrens saptanmıştır. Rekürrens olup olmadığı 25 hastada histopatoloji sonuçları, 38 hastada ise ortalama 24+/-14 aylık takip ile belirlenmiştir. Bu çalışma ile GEP NET rekürrensini saptanması için Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif tahmin değeri, negatif tahmin değeri ve doğruluğu sırasıyla %94, %89, %85, %96 ve %91 olarak bulunmuştur (44).

PET/MR Görüntüleme

PET/MR görüntüleme günümüzde gittikçe daha popüler hale gelirken, NET görüntüleme için çalışmalar devam etmektedir. Yirmi yedi hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada, Ga-68 DOTANOC PET/MR görüntüleme, PET/BT ile kıyaslandığında karşılaştırılabilir duyarlılık göstermiştir (46). SRS-PET/MR görüntüleme, özellikle kemik ve karaciğer metastazlarının saptanmasında üstün iken, akciğer ve plevral metastazlar için etkinliği sınırlıdır. Otuz hastanın dahil edildiği başka

bir çalışmada, Ga-68 DOTATOC PET/MR, PET/BT'ye göre NET lezyonlarını daha doğru derecelendirirken, lezyonları daha belirgin olarak göstermiştir (47). Kuşkusuz bunda MR görüntülemenin yüksek yumuşak doku rezolüsyonu yanında MR aküzüsyonu boyunca simultane uzun süreli PET aküzüsyonunun devam etmesi, özellikle solunum artefaktı başta olmak üzere gelişmiş hareket artefaktı programlarının kullanılması rol oynamaktadır. Bununla birlikte dezavantajı, geri ödeme kapsamında yer almaması, önemli ölçüde yüksek bir lojistik ihtiyaç gerektirmesi, karaciğere özgü kontrast madde veya difüzyon ağırlıklı sekansların kullanılması durumunda uzayan görüntü süresi ve buna bağlı olarak hasta uyumunun bozulması ve kaçınılmaz artefaktlar olarak sıralanabilir. Bu nedenle, SRS-PET/MR görüntüleme seçilmiş hastalar için yararlı olsa da, orta vadede standart bir prosedür olarak SRS-PET/BT'nin yerini alması pek olası görünmemektedir.

Somatostatin Analogları Haricinde Görüntüleme

F-18 FDG

F-18 FDG, onkolojik nükleer tıp görüntülemesinde en sık kullanılan radyofarmasötiktir. Bununla birlikte, NET'li hastaların büyük çoğunluğunda FDG tutulumu düşük ya da gözlenmezken, özellikle yüksek proliferasyon indeksli NET'lerin görüntülenmesinde rol oynar. İyi diferansiyel NET'lerde SRS-PET tutulumu, doğrudan tümör hücre diferansiyasyonu ve SR ekspresyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle kötü diferansiyel G3 NET'ler düşük SRS-PET tutulumu gösterirler. Diğer taraftan tümör hücresindeki FDG tutulumu metabolik aktiviteyi yansıtır ve yüksek gradeli tümörler metabolik olarak aktiftir. Flip-flop fenomeni olarak bilinen bu fenomen, primer ve metastatik tümör odaklarının histopatolojik karakterizasyonu için kullanılabilir (48). Bu yöntemin, tüm vücut tümör karakterizasyonu, invazif olmama ve örnekleme hatalarından kaçınma dahil olmak üzere geleneksel histopatolojik tümör derecelendirmesine göre bir dizi avantajı vardır. Yakın geçmişte, Chan ve ark. (49) tarafından lezyon karakterizasyonu ve prognostik bir araç olarak 5 puanlık NET-PET skor sistemi tanımlanmıştır. Buna göre 1 puan alan tümörler pür SRS (+), 5 puan alanlar ise pür FDG (+), SRS (-) tümörler olarak sınıflandırılmış, 2'den 4'e arada kalan grup ise giderek FDG tutulumunun arttığı ama her ikisinin de pozitif olduğu gruplar olarak skorlanmıştır. Sonuç olarak, genel sağkalım ile NET PET skore sistemi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. SRS-PET ve F-18 FDG PET'in birlikte

kullanımı, GEP NET'lerin bireysel tedavi yaklaşımına yardımcı olmaktadır (7). Ga-68 DOTATATE ekspresyon eden lezyonlar Lu-177 DOTATATE ile tedaviye yanıt verirken, FDG pozitif ancak anlamlı Ga-68 DOTATATE ekspresyonu göstermeyen lezyonlar büyük olasılıkla kemoterapiye yanıt verirler ya da diğer tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle kombine yaklaşım tedavide hastaya özgü karar verilmesini kolaylaştırmaktadır (50).

F-18 Dihidroksifenilalanin (FDOPA)

NET'lerin amin prekürsörlerini tutulum ve dekarboksile etme özelliğinin bilinmesi F-18 FDOPA PET'in gelişimine neden olmuştur. F-18 FDOPA PET özellikle nöroektodermal özellikler taşıyan, ince bağırsak NET, MTK, feokromasitoma, paraganglioma ve nöroblastoma görüntülenmesinde kullanılabilir (27).

MTK'nin nükleer tıp yöntemleri ile görüntülenmesi için kabul edilen kalsitonin düzeyi 150 pg/mL olup, bunun üzerindeki değerler için FDOPA PET ilk seçenek olarak önerilmektedir (51,52). Bu aşamada önerilen, radyofarmasötik enjeksiyonu sonrası 15. dakikadan daha erken dönemde tüm vücut görüntüleme yapılmasıdır. FDOPA PET negatif ve kalsitonin ve/veya CEA ikilenme zamanı <24 ay ise FDG PET tercih edilmelidir (51,52).

Sindirim sistemi kökenli NET'lerde FDOPA PET kullanım alanı özellikle iyi diferansiyel tümörleri kapsar. Orta bağırsak kökenli NET'ler için tanı doğruluğu yüksektir. Montravers ve ark. (53) orta bağırsak NET'leri ile orta bağırsak kökenli olmayan NET'leri karşılaştırdıkları çalışmada FDOPA PET'in duyarlılık (%93'e karşın %25) ve doğruluğu (%89'a karşın %36) belirgin olarak farklı bulunmuştur.

Sonuç

Sonuç olarak; günümüzde PET görüntülemenin yaygınlaşması ile birlikte NET'lerin tanısında nükleer tıbbın yeri önemli bir noktaya taşınmıştır. Özellikle SA ile görüntüleme ve FDG PET ile kombine değerlendirme tanı ve evreleme yanında uygun tedavi yaklaşımının seçilmesi ve teranostik uygulamalar için yol gösterici olmuştur.

Kaynaklar

1. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia* 2017;19:991-1002.
2. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, et al. Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2018;59:66-74.
3. Guo W, Hao B, Luo N, et al. Early re-staging and molecular subtype shift surveillance of locally recurrent or metastatic

- breast cancer: A new PET/CT integrated precise algorithm. *Cancer Lett* 2018;418:221-229.
4. Walker RC, Smith GT, Liu E, Moore B, Clanton J, Stabin M. Measured human dosimetry of ⁶⁸Ga-DOTATATE. *J Nucl Med* 2013;54:855-860.
 5. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:844-860.
 6. 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;16:978-985.
 7. HasSimsek D, Kuyumcu S, Turkmen C, et al. Can complementary ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT establish the missing link between histopathology and therapeutic approach in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? *J Nucl Med* 2014;55:1811-1817.
 8. Naswa N, Sharma P, Gupta SK, et al. Dual tracer functional imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors using ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET-CT and ¹⁸F-FDG PET-CT: competitive or complimentary? *Clin Nucl Med* 2014;39:e27-34.
 9. Toumpanakis C, Kim MK, Rinke A, et al. Combination of cross-sectional and molecular imaging studies in the localization of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2014;99:63-74.
 10. Reubi JC, Laissue J, Waser B, Horisberger U, Schaer JC. Expression of somatostatin receptors in normal, inflamed, and neoplastic human gastrointestinal tissues. *Ann N Y Acad Sci* 1994;733:122-137.
 11. Krenning EP, Bakker WH, Kooij PP, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111-DTPA-D-Phe-1-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with iodine-123-Tyr-3-octreotide. *J Nucl Med* 1992;33:652-658.
 12. Guo W, Hinkle GH, Lee RJ. ^{99m}Tc-HYNIC-folate: a novel receptor-based targeted radiopharmaceutical for tumor imaging. *J Nucl Med* 1999;40:1563-1569.
 13. Leamon CP, Parker MA, Vlahov IR, et al. Synthesis and biological evaluation of EC20: a new folate-derived, (^{99m})Tc-based radiopharmaceutical. *Bioconjug Chem* 2002;13:1200-1210.
 14. Ambrosini V, Nanni C, Fanti S. The use of gallium-68 labeled somatostatin receptors in PET/CT imaging. *PET Clin* 2014;9:323-329.
 15. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTANOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2013;54:364-372.
 16. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Fanti S. ⁶⁸Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(Suppl 1):S52-60.
 17. Reubi JC, Schär JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27:273-282.
 18. Marciniak A, Brasuń J. Somatostatin analogues labeled with copper radioisotopes: current status. *J Radioanal Nucl Chem* 2017;313:279-289.
 19. Pfeifer A, Knigge U, Mortensen J, et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using ⁶⁴Cu-DOTATATE: first-in-humans study. *J Nucl Med* 2012;53:1207-1215.
 20. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev* 2003;24:389-427.
 21. Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, et al. Localization of neuroendocrine tumours with [¹¹¹In] DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *QJM* 1998;91:295-301.
 22. Lu SJ, Gnanasegaran G, Buscombe J, Navalkisoor S. Single photon emission computed tomography/computed tomography in the evaluation of neuroendocrine tumours: a review of the literature. *Nucl Med Commun* 2013;34:98-107.
 23. Olsen JO, Pozderac RV, Hinkle G, et al. Somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors with indium-111 pentetreotide (Octreoscan). *Semin Nucl Med* 1995;25:251-261.
 24. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48:508-518.
 25. Srirajakanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 2010;51:875-882.
 26. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective Study of ⁶⁸Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol* 2016;34:588-596.
 27. 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.
 28. Buchmann I, Enze M, Engelbrecht S, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (OctreoScan) SPECT in patients with neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1617-1626.
 29. Hofmann M, Maecke H, Börner R, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (⁶⁸)Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1751-1757.
 30. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2004-2010.

31. Haug AR, Rominger A, Mustafa M, et al. Treatment with octreotide does not reduce tumor uptake of (68)Ga-DOTATATE as measured by PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2011;52:1679-1683.
32. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. The role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2012;53:1686-1692.
33. Alexandraki K, Angelousi A, Boutzios G, et al. Management of neuroendocrine tumors of unknown primary. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:423-431.
34. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:67-77.
35. Barrio M, Czernin J, Fanti S, et al. The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2017;58:756-761.
36. Ilhan H, Fendler WP, Cyran CC, et al. Impact of (68)Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum. *Ann Surg Oncol* 2015;22:164-171.
37. Koch W, Auernhammer CJ, Geisler J, et al. Treatment with octreotide in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors of the ileum: prognostic stratification with Ga-68-DOTA-TATE positron emission tomography. *Mol Imaging* 2014;13:1-10.
38. 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.
39. Krenning EP, Valkema R, Kooij PP, et al. Scintigraphy and radionuclide therapy with [indium-111-labelled-diethyl triamine penta-acetic acid-D-Phe1]-octreotide. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:219-223.
40. Kratochwill C, Stefanova M, Mavriopoulou E, et al. SUV og [68Ga]DOTATOC-PET/CT predicts response probability of PRRT in neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol* 2015;17:313-318.
41. Ruf J, Schiefer J, Furth C, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. *J Nucl Med* 2011;52:697-704.
42. Kweekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA 0,Trp3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.
43. 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.
44. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. Neuroendocrine tumor recurrence: diagnosis with 68Ga-DOTATATE PET/CT. *Radiology* 2014;270:517-525.
45. NCCN guidelines: Neuroendocrine and adrenal tumors. Version3.2021-August 13, 2021.
46. Berzacy D, Giraudo C, Haug AR, et al. Whole-Body 68Ga-DOTANOC PET/MRI Versus 68Ga-DOTANOC PET/CT in Patients With Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study in 28 Patients. *Clin Nucl Med* 2017;42:669-674.
47. Sawicki LM, Deuschl C, Beiderwellen K, et al. Evaluation of 68Ga-DOTATOC PET/MRI for whole-body staging of neuroendocrine tumours in comparison with 68Ga-DOTATOC PET/CT. *Eur Radiol* 2017;27:4091-4099.
48. Beaugard JM, Hofman MS, Kong G, Hicks RJ. The tumour sink effect on the biodistribution of 68Ga-DOTA-octreotate: implications for peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:50-56.
49. Chan DL, Pavlakis N, Schembri GP, et al. Dual Somatostatin Receptor/FDG PET/CT Imaging in Metastatic Neuroendocrine Tumours: Proposal for a Novel Grading Scheme with Prognostic Significance. *Theranostics* 2017;7:1149-1158.
50. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al. Comparison of the Impact of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2017;58:91-96.
51. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565-612.
52. Pacini F, Castagna MG, Brillì L, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012 Oct;23(Suppl 7):vii110-9.
53. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med* 2006;47:1455-1462.