



Nöroendokrin Tümörlerde Ga-68 DOTA Bağlı Somatostatin Reseptör Hedefli Peptitler ile PET/BT Uygulama Kılavuzu

Guideline for PET/CT Imaging of Neuroendocrine Neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated Somatostatin Receptor Targeting Peptides

© Nalan Alan Selçuk¹, © Emre Demirci¹, © Levent Kabasakal², © Gülin Uçmak³, © Umut Elboğa⁴, © Cüneyt Türkmen⁵, © İlknur Ak Sivrikoz⁶

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁶Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Nöroendokrin tümörler (NET'ler) nadiren görülen, ancak son yıllarda artış eğilimi gösteren kanser türlerindedir. NET'lerin tanı ve klinik yönetiminde Ga-68 DOTA bağlı Somatostatin Reseptör Hedefli Peptitler ile PET/BT görüntülemenin önemi retrospektif ve prospektif birçok çalışmada bildirilmiştir. Klinik uygulamalarda Ga-68 işaretli üç farklı somatostatin analogu kullanılmaktadır. Rutinde sıklıkla kullanılan Ga-68 işaretli somatostatin analogları; DOTA-D-Phe-Tyr3-oktrotid (DOTA-TOC), DOTA-1-Nal(3)-oktrotid (DOTA-NOC) ve DOTA-D-Phe-Tyr3-oktrotat (DOTA-TATE) bileşikleridir. Çalışmalarda NET'lerde en sık eksprese olan somatostatin reseptörü 2'ye (sst-r 2) en yüksek afinite gösteren bileşiğin DOTA-TATE olduğu gösterilmiştir. Ga-68 DOTA bağlı somatostatin reseptörü (sst-r) PET/BT, NET'lerin cerrahi öncesi evrelemesinde, tedavi yanıtının belirlenmesinde, yeniden evrelemede, peptit reseptör radyonüklit tedavisi öncesi somatostatin reseptör uptake'inin gösterilmesinde kullanılmaktadır. Bu uygulama rehberi nükleer tıp uzmanlarına NET'lerde Ga-68 DOTA bağlı peptit PET/BT'nin standardizasyonunu sağlamak amacı ile endikasyonları, uygulama tekniği, raporlama ve yorumlama açısından önerileri kapsamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ga-68 DOTA bağlı peptit, PET/BT, NET

Abstract

Neuroendocrine tumors (NETs) are one of the rare cancers that have been increasing in recent years. The importance of Ga-68 DOTA-Conjugated Peptides Receptor imaging has been reported in many retrospective and prospective studies in the diagnosis and clinical management of NETs. Three different somatostatin analogues labeled Ga-68 are used in clinical practice. The most commonly used Ga-68 DOTA-Conjugated Peptides are DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotide (DOTA-TOC), DOTA-1-Nal (3)- octreotide (DOTA-NOC) and DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotate (DOTA-TATE) in rutin. Although all these radiopeptides bind to sst-r 2, each has different affinity profiles for other sst-r subtypes. Performed related studies have shown that the compound with the highest affinity for somatostatin receptor 2 (sst-r 2), which is most frequently expressed in NETs, is DOTA-TATE. Ga-68 DOTA-bound somatostatin receptor (sst-r) PET/CT is used in the preoperative staging of NETs, determination of treatment response, restaging, showing somatostatin receptor uptake before peptide receptor radionuclide treatment. This guideline, mainly for nuclear medicine physicians contains recommendations in terms of procedure, reporting and interpretation in order to standardize Ga-68 DOTA conjugated peptid PET/CT imaging in NETs.

Keywords: Ga-68 DOTA conjugated peptide, PET/CT, NET

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Nalan Alan Selçuk, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: nalanalanselcuk@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3738-6491

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET) nadiren görülen, ancak son yıllarda artış eğilimi gösteren kanser türlerinden birisidir. Çoğunlukla mide, bağırsak ve pankreasta ikincil olarak da akciğerde ortaya çıkar. Daha az sıklıkla da timus adrenal, hipofiz, paratiroid ve tiroid glandında görülür. Genellikle yavaş ilerler, hastalar çok uzun süre belirti vermeksizin hastalıklı yaşar (1).

NET'lerin birçoğu (%80'e ulaşan oranlarda) somatostatin reseptörleri (sst-r) eksprese etmektedir (2). Özellikle sst-r tip 2 tümörlerde daha yoğun bulunmakta iken hipofiz dışındaki dokularda daha düşük olarak eksprese edilmektedir (3). Somatostatin reseptörleri agonist (ligand) ile bağlandıktan sonra internalize olmakta, bu özelliği ise ligand'ın bağlı olduğu radyoizotopu da tümör hücrelerinin içerisine taşımakta kullanılmaktadır. Bu özellik sayesinde NET'lerde tümör spesifik görüntüleme ve hedefe yönelik radyonüklit tedavi yapılabilmektedir. Somatostatin molekülünün reseptöre bağlanan bölümünü koruyarak oluşturulan ve sentetik moleküller olan somatostatin analogları (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC vb.) Ga-68 ile işaretlenerek somatostatin pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemesi, Lu-177 ve Ac-225 ile işaretlenerek radyonüklit tedavi yapılmaktadır (4).

Bu sentetik moleküllerin peptit yapıda olmasından dolayı günlük pratikte görüntüleme için "Ga-68-DOTA peptitleri görüntülemesi", tedavi için ise "Peptid Reseptör Radyonüklit Tedavi (PRRT)" isimleri yaygınlaştı kullanılmaktadır.

Amaç

Bu uygulama rehberinin amacı nükleer tıp uzmanlarına Ga-68 DOTA bileşikleri ile peptid reseptör PET/BT görüntülemenin temel yaklaşımları hakkında bilgi vererek yol göstermek ve yardımcı olmaktır. Bu amaçla uluslararası kılavuzlar ve uzman görüşleri çerçevesinde NET'lerde başlangıç tanısında, evrelemesinde, yeniden evrelemesinde güncel yeri, hasta seçimi, endikasyonları, kullanılan radyofarmasötiklerin özellikleri, uygulanması, görüntüleme standartları, verilerin raporlama

ve yorumlamasında dikkat edilecek yönergeler verilmektedir.

Genel Bilgiler

NET'lerin görüntülemesi için ilk onaylanan radyoizotoplu somatostatin analogu In-111 pentetreotide (Octreoscan®) olmakla birlikte bugün yerini PET/BT incelemelerine bırakmış durumdadır. Daha sonra Tc-99m ile işaretli peptitler (örnek 99mTc-depreotide, 99mTc-HYNIC-TOC, 99mTc-HYNIC-TATE) tanımlanmıştır ve halen intraoperatif gama prob uygulamalarında kullanım alanı bulmaktadır (5). Somatostatin analoglarının Ga-68 ile işaretlenmesi, daha yüksek çözünürlüklü modalite olan PET/BT ile görüntüleme avantajı yanı sıra kantifikasyon yapılabilmesi olanağı da sağlamaktadır. NET'lerde Ga-68 DOTA-bağlı peptitlerin BT'den daha üstün olduğu ve klinik kararlara daha fazla etki ettiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (6). NET'lerde Ga-68 DOTA-bağlı peptit PET/BT görüntüleme; preoperatif evrelemede, yeniden evrelemede, tedavi yanıtının belirlenmesinde ve metastazla tanı alan NET'lerde primer tümörün lokalizasyonun tespitinde önerilmektedir (5,7). PRRT'e yanıtı değerlendirmede Ga-68 DOTA-peptitleri ile yapılan PET/BT'nin konvansiyonel metotlara oranla daha üstün olduğu gösterilmiş ancak tek başına SUV_{max} (maksimum standart uptake) değerlerindeki değişikliklerin tedavi yanıtını değerlendirmede klinik öneminin olmadığı ortaya konmuştur (8). Tüm bu avantajlarının yanında Ga-68 DOTA-peptitleri ile yapılan PET/BT'nin asıl üstünlüğü metastatik NET tanılı hastanın PRRT için değerlendirilmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerine yön vermesidir.

Rutinde sıklıkla kullanılan Ga-68 işaretli somatostatin analogları; DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotid (DOTA-TOC), DOTA-1-Nal(3)-octreotid (DOTA-NOC) ve DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotate (DOTA-TATE) bileşikleridir. Yapılan çalışmalarda NET'lerde en sık eksprese olan somatostatin reseptörü 2'ye (sst-r 2) en yüksek afinite gösteren bileşiğin DOTATATE olduğu gösterilmiştir (Tablo 1). Reubi (3) DOTATATE'nin sst-r tip 2 afinitesinin DOTATOC ve DOTANOC afinitesinden on kat yüksek

Tablo 1. Farklı sst-r analoglarının afinite profilleri (23)

Peptit	Sst-r 1	Sst-r 2	Sst-r 3	Sst-r 4	Sst-r 5
Ga-68 DOTATOC	>10.000	2,5±0,5	613±140	>1000	73±21
Ga-68 DOTATATE	>10.000	0,2±0,0004	>1000	300±140	377±18
Ga-68 DOTANOC	>10.000	1,9±0,4	40,0±5,8	260±74	7,2±1,6

olduğunu bildirmiştir. Bu nedenlerle gerek rutin klinik uygulamalarda gerekse araştırmalarda yaygın olarak Ga-68 DOTATATE kullanılmaktadır ve bu ürün Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsatlandırılmıştır.

Ga-68 DOTA Bağlı Peptitlerin Klinik Uygulamalar Arasındaki Yeri

NET'lerin görüntülemesinde, BT yaygın kullanımı, tekrarlanabilir olabilmesi ve genel olarak yüksek tanı verimliliği ile standart radyolojik görüntüleme metodu olarak yer almaktadır. Ancak BT 1 cm altındaki küçük lenf nodlarını gözden kaçırabilmekte, küçük peritoneal metastazları güçlükle görebilmekte ve kemik metastazlarında sensitivitesi oldukça düşük kalabilmektedir (%61) (9,10). Literatürde NET'lerin saptanmasında duyarlılık %61-93, özgüllük %71-100 olarak bildirilmektedir (6,9). Yapılan güncel bir çalışmada BT'nin karaciğer metastazını saptama hassasiyeti %79, ekstra-abdominal metastazları gösterme duyarlılığı %70, özgüllüğü %96 olarak bildirilmektedir (11). Manyetik rezonans (MR) karaciğer ve pankreas lezyonları için BT'ye göre daha avantajlıdır ve genellikle başlangıç evrelemede ve ameliyat öncesi görüntülemede tercih edilen modalite olmaktadır. Pankreas NET'leri için MR %79 duyarlılığa sahiptir. Karaciğer metastazlarında ise %98 oran ile neredeyse maksimum spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda karaciğer metastazı saptanmasında MR'in sensitivitesi ortalama %91, BT'nin sensitivitesi ortalama %83 olarak bildirilmektedir (12,13,14). Kemik ve beyin lezyonlarının saptanmasında MR, BT'ye göre daha üstün olmasına rağmen akciğer metastazlarını kaçırabilmektedir. Diğer yandan kontrast enhanced ultrasonografi (CEUS) BT ve MR'in yetersiz kaldığı karaciğer lezyonlarını saptamada mükemmel bir yöntemdir ancak yaygın kullanım imkanı bulunmamaktadır. Endoskopik ultrason (EUS), küçük Pankreatik NET'leri teşhis etmek için %86 sensitivite, %92 spesivite ile mevcut optimal görüntüleme yöntemi olmaktadır (15).

Ga-68 DOTA-bağlı peptitler ile yapılan PET/BT görüntüleme NET'lerin çoğunda yüksek sensitiviteye sahip olduğu bilinmekte ve güncel kılavuzlarda, tümörün başlangıç evrelemede, preoperatif görüntülenmesinde ve yeniden evrelemede görüntülenmenin bir parçası olması gerektiğini önerilmektedir (7).

Ga-68 DOTA-bağlı peptitler ile yapılan PET/BT'nin %92 sensitivite, %95 spesifiteye sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (6,16,17). Kontrastlı

tomografinin %61 sensitivite ve %71 spesifiteye sahip olduğu bir seride, Ga-68 DOTA-peptitleri %97 sensitivite ve %92 spesifiteye sahip olduğu bildirilmektedir (6). Somatostatin reseptörleri düşük grade'li tümörlerde daha yüksek iken artan grade ile ters orantılı olarak azalmaktadır (3). Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2019 histopatolojik sınıflamasına göre G1, G2 ve iyi diferansiye G3 nöroendokrin tümörlerde öncelikle Ga-68 DOTA-peptit PET/BT kullanımı önerilmektedir, az diferansiye G3 NET'lerde F-18 FDG PET/BT'nin ilk planda kullanılması önerilir (18). Ancak Grade 2 ve Grade 3 nöroendokrin tümörlerin oldukça heterojen tümörler olduğu bilinmektedir. Bu nedenle G2/G3 NET'lerde Ga-68 DOTA-peptit PET/BT ve F-18 FDG PET/BT'nin birlikte kullanımı iyi diferansiye ve az diferansiye tümör komponentleri ile tümör heterojenesinin gösterilmesinde faydalı olabilmektedir (18). Ga-68 DOTA-peptit PET/BT ile takip edilen metastatik G1-G2 NET'lerde hızlı progresyon gösteren bir lezyon varlığında FDG PET/BT görüntülenmesinin yapılması olası az diferansiye bir komponentin tespit edilmesini ve yapılacak sistemik tedavilerin seçiminde faydalı olabilmektedir. Bu durumun tersi olarak FDG PET/BT ile takip edilen G3 NET/G3 NEK olgularında yavaş seyirli ve sitotoksik tedavilere yanıt vermeyen lezyon varlığında da Ga-68 DOTA-peptit PET/BT yapılması önerilir. Bu tarz beklenmeyen davranış paternlerinin izlenmesi durumunda iki farklı PET modalitesinin birlikte kullanılması özellikle metastatik olgularda sistemik tedavilerin seçiminde oldukça etkili olmaktadır (18).

Amerikan kanser komitesi (AJCC; American Joint Committee on Cancer) 8. versiyon 2017 sınıflamasına göre, nöroendokrin tümörler, Ki-67 indeksine göre NET'ler ve nöroendokrin karsinoma (NEK) olarak ayrılmaktadır. NET'ler de kendi içerisinde Grade 1 (G1), Grade 2 (G2) ve Grade 3(G3) olarak gruplandırılmaktadır (Tablo 2) (9,19).

Dünya Sağlık Örgütü 2019 histopatolojik sınıflamasına göre ise gastroenteropankreatik ve hepatobilier NET'ler, Ki-67, mitoz sayısı, diferansiyasyon ve grade'i göz önüne alınarak Tablo 3'teki gibi sınıflandırılmıştır (20).

İçerdiği sst-r ekspresyon seviyesine göre Ga-68 DOTA bağlı peptit PET/BT ile saptanabilen tümörler:

-Yüksek sst-r ekspresyonuna sahip tümörler (10,11,12,13,14,15,16,21,22,23,24,25,26)

- Gastro-entero-pankreatik tümörler (GEP): fonksiyonel ve nonfonksiyonel (gastrinoma, insülinoma, glukogonoma, VIPoma vs.)

Tablo 2. AJNCC 2017'ye göre NET sınıflaması

NET (veya NEN)			
Ki-67 <%20 NET		Ki-67>%20 NET	
NET G1 Düşük grade NET Ki-67 <%3	NET G2 İyi diferansiyeli NET Ki-67 %3-%20	NET G3 İyi diferansiyeli NET Ki-67 %21-%55	NET Nöroendokrin Karsinoma Ki-67 >22 Çoğunlukla Ki-67>%55 -Büyük hücreli -Küçük hücreli

Tablo 3. WHO 2019 Gastroenteropankreatik NET sınıflaması

Terminoloji	Diferansiyasyon	Grade	Mitotik hızı (mitoz/2 m ²)	Ki-67 indeksi (%)
NET, G1	İyi diferansiyeli	Düşük	<2	<3
NET, G2	İyi diferansiyeli	Orta	2-20	3-20
NET, G3	İyi diferansiyeli	Yüksek	>20	>20
NEK (küçük hücre tipi) (SCNEC)	Kötü diferansiyeli	Yüksek	>20	>20
NEK (büyük hücre tipi) (LCNEC)	Kötü diferansiyeli	Yüksek	>20	>20
MİNEN	İyi veya kötü diferansiyeli (miks)	Değişken	Değişken	Değişken

- Akciğer NET'leri
- Sempato-adrenal sistem tümörleri (örneğin; paraganglioma)
- Menenjiomalar

-Düşük veya değişken reseptör ekspresyonu olan tümörler (17,18,27,28)

- Meme kanseri
- Melanoma
- Lenfoma
- Prostat kanseri
- Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
- Baş boyun kanseri
- Sarkomlar
- Renal hücreli kanser (RCC)
- Diferansiyeli tiroid kanserleri
- Astrositomalar

-Nöroendokrin komponentli ancak yüksek FDG uptake'i gösteren tümörler

- Nöroendokrin karsinomalar (NEK)
- G2 ve G3 agresif gidişli Nöroendokrin tümörler (NET)

- Medüller tiroid kanser (MTK)
- Mikst nöroendokrin non-nöroendokrin neoplazm (MİNEN)
- Senkron/metakron non-NET maligniteleri

Ga-68 DOTA Bağlı PET/BT'nin Klinik Endikasyonları

Avrupa Nükleer Tıp Derneği kılavuzunda (EANM) Ga-68 DOTA-peptit PET/BT, NET'lerin evreleme, nüks, takip ve yeniden evreleme görüntülemelerinde, primeri bilinmeyen NET metastazı saptandığında primer odağın araştırılmasında, spesifik tümör marker yüksekliğinde primer/nüks odağın araştırılmasında, NET düşündürülen bronşial kitlelerin değerlendirilmesinde kullanımı önerilmektedir. Ayrıca PRRT veya uzun etkili somatostatin analogu tedavisine karar vermek amacıyla tümörlerin sst reseptör ekspresyonunu saptamada kullanılabilir. Bu amaçla Ga-68 DOTA bağlı peptitler mükemmel bir teranostik ajan olup, Ga-68 DOTA bağlı peptitleri ile PET görüntüleme tedavi öncesi hasta seçiminde kullanılır. Rezeksiyon sonrası rezidüel hastalığın araştırılması ve uygulanan sistemik tedavilere yanıtın değerlendirilmesi de Ga-68 DOTA-peptit PET/BT endikasyonları arasında yer almaktadır (18).

Tablo 4. NCCN 2020 kılavuzuna göre 68Ga-DOTATATE PET/BT'nin NET evrelemesinde kullanımı

Pankreas NET	Tüm evrelerde
Bronkopulmoner NET'ler	Tüm evrelerde
Timik NET	Tüm evrelerde
Pankreatik NET'ler	Tüm evrelerde
Gastrik NET	Hipergastrinemik Tip 2 (Zollinger Ellison-atrofik gastrik yok+gastrik pH düşük) Tip 3 (normal Gastrin)
Duedonal, Jejunal, ileal NET'ler	Tüm evrelerde
Appendiks NET	Aşağıdaki bulgulardan biri olması • >2 cm • İnkomplet rezeksiyon • Herhangi bir nodal/organ metastazı bulgusu • Postop. tümör belirteci yükselmesi, fonksiyonel tümör kliniğinin devam etmesi
Rektal NET	T2-T4 tümör
İnsülinoma/Glukonoma/VIPoma	Klinik/biyokimyasal tanı sonrası tümör yerinin saptanması
Primeri bilinmeyen NET metastazı	Klinik/biyokimyasal tanı sonrası tümör yerinin saptanması
Feokromasitoma/Paraganglioma	Metastatik veya multifokal hastalık şüphesi varlığında

Amerika Ulusal Kanser Ağı kılavuzlarına (NCCN 2020) göre Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin tanı aşamasında kullanımı Tablo 4'de belirtilmiştir (29).

Atrofik gastrit zemininde gelişen mide nöroendokrin tümörlerinde (Tip I), insidental saptanan boyutu 2 cm'nin altında olan tam rezeksiyonu yapılmış appendiks NET'lerinde ve boyutu 1 cm'den küçük olan tam rezeksiyonu yapılmış (T1N0) insidental saptanan ve R0 rezeksiyonu yapılabilen rektum NET'lerde metastaz olasılığının çok düşük olması nedeniyle Ga-68 DOTATATE PET/BT önerilmemektedir (19). Tabloda belirtilen endikasyonlar dışında ektopik cushing sendromunda Ga-68 DOTA-peptitlerinin primer odağın tespitinde morfolojik görüntüleme ile saptanamayan odakları gösterebilmektedir. Bu sayede ektopik cushing tanısında odağın saptanmasında da Ga-68 DOTA-peptitleri kullanılabilir (30).

Ga-68 DOTA bağlı peptid görüntülemenin sensitivitesi sst-r yoğunluğuna göre tümör tipleri arasında değişkenlik göstermektedir. Hastalara tedavi amaçlı verilen oktereotit gibi somatostatin analoglarının önceden kullanılması Ga-68 DOTA bağlı peptid reseptör görüntülemenin sensitivitesini düşürebileceği teorik olarak ifade edilmekle birlikte bu konu hala net değildir (31).

Ga-68 DOTA sst-r PET/BT öncesi olası sst-r blokajından kaçınmak için kontraendike olmadıkça mümkünse somatostatin analogları ile tedavinin kesilmesi önerilmektedir (32). Bununla birlikte, malign

olmayan hücreler tarafından eksprese edilen sst-r'lerinin aksine malign hücreler tarafından eksprese edilen sst-r doymamışlığının bir sonucu olarak somatostatin analogları ile önceden yapılan tedaviyi takiben tümör/non-tümör oranı artırdığına ilişkin literatür verileri vardır (33,34).

Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

- Gebelik (şüpheli veya konfirme edilmiş gebelik) varlığında: görüntüleme prosedürünü gerçekleştirmenin olası zararlarına karşı faydaları değerlendirmek için klinik bir karar gereklidir.
- Emzirme durumunda: eğer görüntüleme gerekli ise 7 fiziksel yarılanma süresi boyunca emzirmeye ara verilmelidir. Ga-68 bileşikleri için bu süre yaklaşık 7 saattir.
- Ga-68 DOTA bağlı peptitlerde, radyasyon nedeniyle 8 yaşından küçük bireylere dikkatlice uygulanmalıdır. Ancak Ga-68 somatostatin analogları ile yapılan In-111 pentetreotit görüntülemesine göre dozimetrisi daha uygundur.

Ga-68 Bağlı Peptid PET/BT Görüntüleme Prosedürü ve Hasta Hazırlığı

1. Hasta Hazırlığı:

- Nükleer Tıp hekimi ve teknikeri işlem hakkında hastaya ve/veya yakınlarına detaylı bilgilendirme yapmalı.

- Bazı otörler tarafından olası sst-r blokajını önlemek için “soğuk” oktrotit tedavisinin görüntüleme öncesi kesilmesi (mümkün olduğunda ve kontrendike olmadığı durumda) önerilmektedir. Bu süre kısa ömürlü somatostatin analogları için 1 gün, uzun ömürlü somatostatin analogları için 3-4 hafta olarak önerilmektedir (32,33,34).

- Çekim öncesi açlık gerekmez.

2. Enjeksiyon öncesi:

Nükleer tıp hekiminin görüntülemeyi doğru yorumlayabilmesi için:

- Bilinen tümör ile ilgili detaylı anamnez almalı
- Olgunun semptomlarının varlığı sorgulanmalı
- Hormon ve tümör belirteçlerini içeren laboratuvar test sonuçları değerlendirilmeli
- Öncesinde mevcut olan BT, MRI, USG gibi görüntüleme yöntemleri sorgulanmalı ve istenmeli
- Tümör derecesi ve Ki-67 indeksini içeren detaylı ve en son yapılan patoloji raporu istenmeli
- Öncesinde yapılan cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve radyonüklit tedaviler sorgulanmalı

3. Ga-68 DOTA bağlı peptitlerin enjeksiyonu:

- Ekstravazasyondan kaçınmak için radyofarmasötikler damar içerisine yerleştirilmiş kateter aracılığıyla uygulanmalı
- Uygulanacak radyofarmasötik aktivitesi, 97/43/EURATOM direktifi dikkate alınarak belirlenmelidir. Tanısal referans seviyesi radyofarmasötikler için belirlenen standartın üstüne çıkmaması beklenmektedir. Ga-68 DOTA-TOC, Ga-68 DOTA-NOC, Ga-68 DOTA-TATE için literatürde önerilen miktarlarda uygulanmalıdır.
- Uygulanacak aktivite miktarı PET tarayıcının özelliğine ve hasta kilosuna bağlı olarak 100-200 MBq arasında verilmeli. İyi imaj kalitesi için uygulanan aktivite miktarı 100 MBq altına inmemelidir (19,32). Çocuklara uygulanacak miktarlar EANM pediatrik çalışma grubunun önerisi doğrultusunda verilmelidir (35). Radyasyona en fazla maruz kalan organ dalak olup sonrasında böbrek ve mesane gelmektedir.
- Ga-68 DOTA-TOC, DOTA-NOC ve DOTA-TATE için tanımlanmış dozimetrik veriler literatürde çeşitli dozimetrik çalışmalarla belirlenmiştir. Buna göre çeşitli çalışmalarda ortalama efektif doz değerleri

Ga-68 DOTA-TOC için 0,023 mSv/MBq, DOTA-NOC için 0,025 mSv/MBq ve DOTA-TATE için 0,0257 mSv/MBq olarak bildirilmiştir (36,37,38).

- Uygulanacak DOTA peptitinin miktarı ise 50 µg'ın altında olmamalıdır. Bu miktar klinik olarak anlamlı herhangi bir farmakolojik etkiye sahip değildir.

4. Enjeksiyon sonrası:

- PET/BT çekimi öncesi hasta mesanesinin boşaltılması amacıyla tuvalete gönderilmelidir. Bu uygulama hem böbrek ve mesanenin maruz kalacağı radyasyon dozunu hem de geri plan gürültü miktarını azaltmaktadır.

Ga-68 DOTA Bağlı Peptitlerin Fizyolojik Dağılımı

Ga-68 DOTA bağlı peptitler kandan hızlıca temizlenir. Arteriyel aktivite eliminasyonu bi-eksponansiyeldir ve 4 saat içinde serum ve idrarda radyoaktif metabolitleri saptanmaz. Enjeksiyonu takiben 70±20 dk içerisinde maksimum tümör aktivite akümülyasyonuna ulaşılmaktadır. Ekskresyonun neredeyse tamamı böbrekler yoluyla olmaktadır (39). Somatostatin reseptörleri karaciğer, dalak, hipofiz bezi, tiroid, böbrek, adrenal bezler, tükrük bezleri, mide, barsak gibi nöroendokrin ve nöroendokrin dışı birçok hücrelerde bulunur. Pankreas Ga-68 DOTA işaretli peptitler değişken tutulum göstermektedir. Pankreas başında sst-r tip 2 baskın olmakla birlikte 5 subgrup sst-r bulunmaktadır. Prostat bezi ve meme dokusunda fizyolojik olarak diffüz düşük düzeyde Ga-68 DOTA işaretli peptit tutulumu gözlenmektedir.

Ga-68 DOTA bağlı peptitinin dağılımı bağlı olan molekülün reseptör affinitesine göre bazı farklılıklar göstermektedir. Literatür verilerine göre, Ga-68 DOTATATE görüntülerinde özellikle sst-r tip 2 ye daha fazla afinite göstermesinden dolayı DOTANOC'a göre tükrük bezlerinde ve hipofiz bezinde daha yoğun aktivite tutulumu izlenmektedir (38,39). Ga-68 DOTATATE, DOTANOC'la karşılaştırıldığında daha kısıtlı reseptör subtipine bağlanmasına rağmen, daha yüksek lezyon/geri plan oranına sahiptir (40).

Ancak literatürde, her ne kadar klinik önemi henüz daha büyük çalışmalarda kanıtlanmamış olmasına rağmen gastroenteropankreatik NET'li hastalarda sst-r tip 2,3 ve 5' affiniteli DOTANOC'un, sst-r tip 2'ye affiniteli Ga-68 DOTATATE'e göre daha fazla lezyonu saptadığına dair bazı çalışmalar yer almaktadır (41).

Sonuç olarak bizim şu an ki bilgilerimize göre, klinik olarak her üç peptid arasında anlamlı bir fark yoktur, ancak bazı karşılaştırma çalışmalarında çok kısıtlı hasta popülasyonunda bir radyofarmasötüğün diğerine üstünlüğü bildirilmiştir.

PET/BT Tarayıcılarının Kalite Kontrolü

PET/BT tarayıcısının kalite kontrol programı, 7/43/ EURATOM konsey direktiflerinde belirtildiği gibi, her ülkenin kurallarına göre rutin olarak gerçekleştirilmelidir.

Ga-68 DOTA Bağlı Peptid PET/BT Görüntü Elde Edilmesi

Görüntüleme için bilgi toplaması 3-D modunda çalışan bir PET/BT tarayıcısı ile gerçekleştirilir. Kullanılan analoge bağlı olarak görüntüleme başlangıcı enjeksiyon sonrası 45 ila 90 dakika arasında değişiklik göstermektedir. Literatürde görüntüleme başlangıç süresi ile ilgili olarak bir konsensüs olmasa da, çeşitli merkezlerde elde edilen klinik tecrübeye göre en iyi sonuçlar 68Ga-DOTA-TATE için 45-60 dakikada, Ga-68 DOTA-TOC ve Ga-68 DOTA-NOC için 60-90 dakikalarda alınmaktadır. Görüntüleme tüm vücut tarama (kafadan üst bacak ortasında kadar) şeklinde gerçekleştirilir. Görüntü rekonstrüksiyonu PET/BT sisteminin sunduğu bir iteratif rekonstrüksiyon algoritması ile gerçekleştirilmelidir. Rekonstrüksiyon, sistemin kapasitesine göre Uçuş Zamanı (Time of Flight, ToF) bilgisi kullanılarak veya kullanılmadan gerçekleştirilebilir. Mümkün olduğunda, bilgi toplama ve rekonstrüksiyonun ToF bilgisi kullanılarak yapılması önerilmektedir. Rekonstrüksiyon aşamasında normalizasyon, BT tabanlı atenüasyon düzeltilmesi, ölü zaman, azalım düzeltilmesi ve tercihen model-tabanlı saçılan foton düzeltilmesi gibi düzeltmeler kullanılmalıdır.

Görüntülerin Yorumlanması

Ga-68 DOTA bağlı peptitleri ile işaretli PET/BT'nin yorumlanmasında Ga-68 DOTA'nın normal dağılımının iyi bilinmesi gerekmektedir. Fizyolojik dağılım dışındaki alanlarda geri plan üzerinde izlenen aktivite tutulumu patolojik olarak yorumlanır. Herhangi bir lezyonda karaciğer tutulumunun üzerinde bir aktivite tutulumunun izlenmesi genellikle sst-r ekspresyonu pozitif kabul edilir ve NET tümör lehine değerlendirilir. Barsak içerisinde sst-r ekspresyonu olabildiği için fokal olmayan lineer tutulumlar genellikle fizyolojik kabul edilir. Pankreas değişken düzeyde aktivite tutulumu gösterebilmektedir (42).

Yorumlamada dikkat edilmesi gereken kriterler:

- Ga-68 DOTA bağlı PET/BT çekiminin endikasyonun klinik sorgulaması
- Detaylı anamnez ve kan tetkikleri
- Kapsamlı patoloji raporu
- Hastanın önceki PET/BT, BT ve MRI görüntülemelerinin birlikte karşılaştırılması
- Yalancı pozitif ve yalancı negatif nedenler
- Ga-68 DOTA-bağlı peptitlerin, tümörün histolojisi, sst reseptörlerinin ekspresyonu ile lezyonların yeri ve boyutuna bağlı olarak farklı tümör tiplerinde değişken tutulum gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Görüntülerin Raporlanması

Raporlama Nükleer Tıp doktoru tarafından yapılmaktadır. Ga-68 DOTA bağlı peptid PET/BT raporunda, klinik sorgulama, kısa bir hasta geçmişi muayene türü ve tarihi, uygulanan aktivite ve uygulama yolu, çekim zamanı, BT parametreleri ve dozimetrisi (Dlp değerleri), ilgili ilaçlar (öncesinde soğuk somatostatin analogu, kemoterapi ve/veya radyoterapi) yer almalıdır.

Ga-68 DOTA PET/BT raporu:

1. Prosedür (Ga-68 DOTA-konjugat peptid tipi ve uygulanan aktivite adı ve uygulanan miktar, çekim süresi ve görüntüleme alanı)
2. Bulgular (lezyon veya lezyonların boyutu, yeri, SUV_{max} değeri ve tutulum yoğunluğu)
3. Karşılaştırma (bulgular önceki PET/BT ile veya varsa FDG PET/BT bulguları ile karşılaştırılması)
4. Yorumlamadan (Mümkünse açık bir teşhis konulmalı ve çalışmanın olası yanlış negatif, yanlış pozitif sebepleri belirtilmeli, ilave tanı parametreleri ve takip önerilmeli) oluşmalıdır.

Ga-68 DOTA Bağlı Peptid PET/BT'de Gözlenen En Yaygın Tuzaklar

Dalakta, böbrek ve hipofiz bezinde yoğun aktivite tutulumu görülür. Tiroid glandı ile tükrük bezlerinde daha az aktivite tutulumu gözlenmektedir. Sürenal bezlerde de fizyolojik uptake gözlenmektedir. Ayrıca pankreas başında da değişik varyasyonlarda aktivite tutulumu gözlenmektedir. Deri üzerinde veya hastanın kıyafeti üzerinde gözlenen idrar kontaminasyonu yalancı pozitifliğe yol açabilmektedir. Değişken tümör diferansiyasyonu ve sst-r'nin heterojen ekspresyonu, Ga-68 DOTA-konjugat peptitleri için afiniteyi ve dolayısıyla tanısız performansı etkileyebilir. Dediferansiyasyon

veya küçük lezyon boyutundan dolayı yalancı negatif sonuçlarla karşılaşılabilir. Ga-68 DOTA bağlı peptitler sadece sst-r gösteren tümöre spesifik olmayıp enfeksiyöz süreçlerde de yalancı pozitif nedenlere yol açmaktadır.

Diğer yandan hibrit PET ve BT görüntülemeye kaynaklanan bir takım teknik hatalar da olmaktadır. BT görüntülerine dayanan atenüasyon düzeltmesine bağlı olarak BT'deki yüksek yoğunluklu yapılara karşılık gelen fotopenik alanlar (metalik implantlar, cerrahi klipsler, baryum) PET imajlarında gerçek aktivitenin üzerinde tutulum göstererek artefaktlara yol açabilmektedir (43). Diğer bir tuzak da PET ve BT çekimlerindeki nefes hareketi, hasta hareketi, barsak motilitesi gibi durumlarda görüntülerin üst üste binmemesinden kaynaklanan yalancı pozitif ve negatif bulgular gözlenmesidir.

Kaynaklar

- Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335-1342.
- Reubi J, Waser B, Schaer J-C, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2001;28:836-846.
- Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy *Endocr Rev* 2003;24:389-427.
- Werner RA, Weich A, Kircher M, et al. The theranostic promise for Neuroendocrine Tumors in the late 2010s - Where do we stand, where do we go? *Theranostics* 2018;8:6088-6100.
- Aliyev A, Ocak M, Kabasakal L, et al. Intraoperative localization of recurrent medullary carcinoma of the thyroid using Tc-99m HYNIC-TATE and a surgical gamma probe. *Clin Nucl Med* 2011;36:831-833.
- 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.
- Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:844-860.
- 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.
- Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology* 2017;105:212-244.
- Norlen O, Montan H, Hellman P, Stålberg P, Sundin A. Preoperative (68)Ga-DOTAsomatostatin analog-PET/CT hybrid imaging increases detection rate of intra-abdominal small Intestinal neuroendocrine tumor lesions. *World J Surg* 2018;42:498-505.
- Kim JH, Eun HW, Kim YJ, Lee JM, Han JK, Choi B-I. Pancreatic neuroendocrine tumour (PNET): Staging accuracy of MDCT and its diagnostic performance for the differentiation of PNET with uncommon CT findings from pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol* 2016;26:1338-1347.
- d'Assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusionweighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2013;268:390-399.
- Ronot M, Clift AK, Baum RP, et al. Morphological and functional imaging for detecting and assessing the resectability of neuroendocrine liver metastases. *Neuroendocrinology* 2018;106:74-88.
- Chambers AJ, Pasiaka JL, Dixon E, Rorstad O. Role of imaging in the preoperative staging of small bowel neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 2010;211:620-627.
- Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2271-2277.
- Ambrosini V, Fanti S. PET/CT in Neuroendocrine Tumours. *PET/CT Neuroendocr Tumors*. 2016:45-53.
- Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1770-1780.
- 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.
- Woltering EA, Bergsland EK, Beyer DT. Neuroendocrine Tumors of the Stomach. *American Joint Committee on Cancer* 2017. In: Amin MB editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eighth Edition. Springer 2017:351-359.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board; Digestive System Tumours, WHO Classification of Tumours. 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2019.
- Ambrosini V, Marzola MC, Rubello D, Fanti S. (68)Ga-somatostatin analogues PET and (18)F-DOPA PET in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:46-48.
- Conry BG, Papathanasiou ND, Prakash V, et al. Comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:49-57.

23. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. *Cancer* 2008;112:2447-2455.
24. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, et al. Comparison between 68Ga-DOTA-NOC and 18FDOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1431-1438.
25. Fanti S, Ambrosini V, Tomassetti P, et al. Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of 68Ga-DOTA-NOC PET. *Biomed Pharmacother* 2008;62:667-671.
26. Kayani I, Conry BG, Groves AM, et al. A comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2009;50:1927-1932.
27. Ambrosini V, Castellucci P, Rubello D, et al. 68Ga-DOTA-NOC: a new PET tracer for evaluating patients with bronchial carcinoid. *Nucl Med Commun* 2009;30:281-286.
28. Schartinger VH, Dudás J, Decristoforo C, et al. 68Ga-DOTA0-Tyr3-octreotide positron emission tomography in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1365-1372.
29. National Comprehensive Cancer Network. (2019). Neuroendocrine and Adrenal Tumors (version 1.2019). Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf. Published 2019.
30. Wannachalee T, Turcu AF, Bancos I, et al. The Clinical Impact of [68Ga]-DOTATATE PET/CT for the Diagnosis and Management of Ectopic Adrenocorticotrophic Hormone – Secreting Tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;91:288-294.
31. Öksüz MÖ, Winter L, Pfannenbergl C, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with (90)Y-DOTATOC: is treatment response predictable by pretherapeutic uptake of (68)Ga-DOTATOC? *Diagn Interv Imaging* 2014;95:289-300.
32. 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.
33. Velikyan I, Sundin A, Eriksson B, et al. In vivo binding of [68Ga]-DOTATOC to somatostatin receptors in neuroendocrine tumours-impact of peptide mass. *Nucl Med Biol* 2010;37:265-275.
34. Ezziddin S, Lohmar J, Yong-Hing CJ, Sabet A, Ahmadzadehfar H, Kukuk G, et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in 68Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of 177Lu octreotate? *Clin Nucl Med* 2012;37:e141-147.
35. Machado JS, Beykan S, Herrmann K, et al. Recommended administered activities for (68)Ga-labelled peptides in paediatric nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2036-2039.
36. Hartmann H, Zöphel K, Freudenberg R, et al. Radiation exposure of patients during 68Ga-DOTATOC PET/CT examinations. *Nuklearmedizin* 2009;48:201-207.
37. Pettinato C, Sarnelli A, Di Donna M, et al. 68Ga-DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:72-79.
38. Walker RC, Smith GT, Liu E, et al. Measured human dosimetry of 68 Ga-DOTATATE. *J Nucl Med* 2013;54:855-860.
39. 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.
40. Kabasakal L, Demirci E, Ocağ M, et al. Comparison of 68Ga-DOTATATE and 68Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1271-1277.
41. 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;54:364-272.
42. Virgolini I, Gabriel M, Kroiss A, et al. Current knowledge on the sensitivity of the (68)Ga Somatostatin receptor positron emission tomography and the SUVmax reference range for management of pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2072-2083.
43. Blake MA, Singh A, Setty BN, et al. Pearls and pitfalls in interpretation of abdominal and pelvic PET-CT. *Radiographics* 2006;26:1335-1353.