

Bölüm 23

NÖROENDOKRİN TÜMÖR TANISINDA Galyum-68 PET-BT GÖRÜNTÜLEME

Yurdağül KÖSE KURT¹

GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler (NET) vücudun herhangi bir yerindeki nöroendokrin sistem hücrelerinden köken alan heterojen bir neoplazi grubudur. Klinik seyirleri oldukça geniş bir spektrum gösteren NET'lerin biyolojik davranışını belirleyen faktörler arasında tümörün yerleşim yeri, çapı, diferansiyasyonu, proliferatif aktivitesi ve fonksiyonu, lokalize ya da uzak metastaz varlığı sayılabilir. Bu faktörlerden tümör lokalizasyonu ve yaygınlığı tedavi yaklaşımında belirleyici unsurlardır. NET'lerin görülme sıklığındaki son yıllardaki artış, tanı yöntemlerindeki gelişme ve yaygınlaşma ile yakından ilişkilidir (1). Ultrasonografi, BT, MRG gibi konvansiyonel morfolojik görüntüleme yöntemleri NET tanısında kullanılan standart görüntüleme yöntemleridir. NET'lerin tanısında son yıllarda görüntüleme yöntemlerinde meydana gelen gelişmeler ve yaygınlaşan biyokimyasal belirteçler önemli katkı sağlamış olsa da çok farklı lokalizasyonlarda ve küçük boyutlarda bulunan, non-spesifik veya semptom vermeyen bu tümörlerin tanısında halen önemli gecikmeler söz konusudur (2). Tanı anında çoğunluğu metastatik olan NET'lerin erken tanısı hala klinik bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

SOMATOSTATİN RESEPTÖR GÖRÜNTÜLEME (SRG)

Somatostatin (SST), hücre proliferasyonunu inhibe eden bir nöropeptiddir. Vücutta periferik-sant-

ral sinir sistemi, gastrointestinal sistem epiteli, pankreas, böbrek, tiroid, göz ve salgı bezleri gibi birçok dokuda bulunur. Somatostatinin temel fonksiyonu birçok hormon veya organ fonksiyonu üzerindeki inhibitör etkisidir. Nöroendokrin kökenli hücrelerin birçoğunun somatostatin reseptörü (SSTR) içermesi radyoaktif işaretli SST analoglarının tanı ve tedavide kullanılmasına olanak sağlar. SSTR'lerin günümüzde bilinen beş farklı alt tipinden (SSTR1-5) SSTR2 ve SSTR5 NET'lerin %80-90'ında eksprese edildiğinden SRG'deki hedef reseptörlerdir (Tablo 1).

Doğal SST yarı ömrünün çok kısa olması (1-2 dakika) nedeni ile yarı ömrü uzun olan sentetik SST analogları geliştirilmiştir. SST analogları doğal SST'e benzer yapıda ancak daha uzun in-vivo yarılanma ömrüne sahip ve radyonüklidlerle bağlanabilme özelliğindedirler. Farklı SSTR alt tiplerine bağlanma yeteneğine sahip SST analogu peptidler mevcuttur

Nükleer tıp görüntüleme yöntemleri olan tek fotonlu ajanlar ile yapılan kompüterize tomografi (SPECT ve SPECT-BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET ve PET-BT) tekniği ile yapılan SSTR görüntüleme, okült tümörlerin belirlenmesi, evreleme, nüks kuşkusu ve tedavi yanıtı değerlendirmesine, SST analogları ve radyopeptid tedavi için uygun hastaların seçimine önemli katkı sağlar.

Radyoaktif işaretli SST analogları ilk olarak ¹¹¹In Ocrotid ve ^{99m}Tc ile işaretli radyopeptid bile-

¹ Uzm. Dr., Niğde Ömer Halisdemir Üniv. Eğitim ve Araştırma Hastanesi, yurdaagul.kosekurt@saglik.gov.tr

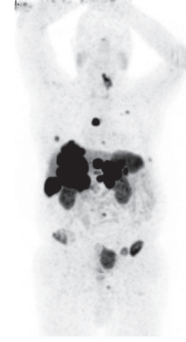
Hata kaynakları

- Dalak, böbrek ve hipofizde yoğun radyoaktive akümülyasyonu izlenir. Karaciğerdeki akümülyasyon dalak yoğunluğu ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Tiroid ve tükürük bezleri silüet tarzında vizüalize edilir.
- Ek olarak pankreasta SSTR tip 2'nin varlığına bağlı olarak değişen oranlarda uptake izlenir.
- Kıyafetlerin veya cildin kontaminasyonu yanlış pozitifliklere neden olabilir.
- Octreotid tedavisi veya tümör tarafından üretilen SSTR'leri tümör tespitinde karışıklıklara sebebiyet verebilir.
- Tümör diferansiyasyonu ve SSTR subtiplerinin heterojen ekspresyonu nedeniyle ⁶⁸Ga-DO-TA-peptid afinitesi ve diyagnostik performans etkilenebilir.
- ⁶⁸Ga-DO-TA-peptid PET-BT'deki pozitif bulgular malign hastalıktan ziyade artmış SSTR yoğunluğunu gösterir. Uptake, malign tümör için tek spesifik bulgu değildir. Pozitif sonuçlar olası diğer yüksek SSTR durumunu gösteren hastalıklardan (menenjioma, enflamasyon sahasındaki aktive lenfositler gibi) ayırt edilmelidir (15).

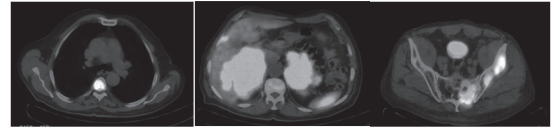
SONUÇ

Sonuç olarak, NET'lerde somatostatin reseptör görüntüleme, evreleme, okült tümörlerin görüntülenmesi, soğuk veya sıcak SST analogları ile tedavi için uygun hastaların belirlenmesi, nüks şüphesinin ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde etkili bir görüntüleme yöntemi olup hastaların tanı ve tedavisine önemli katkılar sağlar. ¹¹¹In-DTPA octreotide SST sintigrafisi ile yirmi yılı aşkın süredir elde edilen klinik deneyim SRG'nin NET'lerin görüntülenmesinde standart yöntem olarak kullanılmasını sağlamıştır. Son yıllarda ise daha yüksek duyarlılığa sahip ⁶⁸Ga-DO-TA PET radyofarmasötiklerinin kullanıma girmesi NET'lerin görüntülenmesinde önemli bir ilerleme sağlamıştır (Resmi 5). Farklı reseptör afinitesine sahip PET radyofarmasötikleri ve radyopeptid bileşikleri ile yapılacak çalışmalar önümüzdeki yıllarda NET'lerin tanı ve tedavisinde önemli gelişmelere yol açacaktır.

Anahtar Kelimeler: ⁶⁸Ga-DO-TA-TOC, ⁶⁸Ga-DO-TA-NOC, ⁶⁸Ga-DO-TA-TATE, PET-BT, nöroendokrin tümörler, somatostatin, reseptör, octreotid



A



B

C

D

Resim 5: PNET tanılı 71 yaşındaki hastanın Ga-68 DO-TA-TATE PET-BT görüntüleri (A,B,C,D) (Ki-67 indeksi %2). Hastanın primer tümörü ile karaciğer ve kemik metastazlarında yoğun Ga-68 DO-TA-TATE uptake i izlenmektedir.

KAYNAKÇA

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9(1):61-72.
2. Vinik AI, Woltering EA, Warner RR, Caplin M, O'Dorisio TM, Wiseman GA, et al; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS consensus guidelines for the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Pancreas* 2010;39(6):713-34.
3. Koopmans KP, Neels ON, Kema IP, Elsinga PH, Links TP, de Vries EG, et al. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71(3):199-213.
4. Ambrosini V, Castellucci P, Rubello D, Nanni C, Musto A, Allegri V, et al. ⁶⁸Ga-DO TA-NOC: a new PET tracer for evaluating patients with bronchial carcinoid. *Nucl Med Commun* 2009;30(4):281-6.
5. Hofmann M, Maecke H, Börner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (⁶⁸Ga)-DO-TA-TOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 2001;28(12):1751-7.
6. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Mäcke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [⁶⁸Ga]-DO-TA-DPhe(1)-Tyr(3)-octreotide in comparison to [¹¹¹In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol* 2003;5(1):42-8.
7. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DO-TA-TOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in

- patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;30(4):281-6.
8. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Putzer D, et al. ⁶⁸Ga-DO TA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48(4):508-18.
 9. 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.
 10. Sharma P, Singh H, Bal C, Kumar R. PET/CT imaging of neuroendocrine tumors with (68)Gallium-labeled somatostatin analogues: an overview and single institutional experience from India. *Indian J Nucl Med* 2014;29(1):2-12
 11. 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(1):67-77.
 12. 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(1):67-77.
 13. Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, Fanti S, Labate AM, Santini D, et al. Standardized uptake values of (68) Ga-DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010;51(3):353-9.
 14. Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V, Eisenhut M, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. Comparison of the pharmacokinetics of ⁶⁸Ga-DOTATOC and [¹⁸F]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for ⁹⁰Y-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(10):1115-22.
 15. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, 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(10):2004-10.