



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

November 2021 Cilt: 7 Sayı: 3 www.nukleertipseminerleri.org

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Tevfik Fikret Çermik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Editör / Editor

Tamer Özülker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yardımcı Editör / Associate Editor

Özlem Özmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Editöryal Kurul / Editorial Board

Gülin Uçmak

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

Murat Fani Bozkurt

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

M. Özdeş Emer

Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Elif Özdemir

Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Elgin Özkan

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

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.



TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and Publisher
Derya Mor
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Fuat Hocalar
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül
Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Aysel Balta
Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Gülşah Akın
Hatice Sever
Melike Eren
Özlem Çelik Çekil
Pınar Akpınar
Rabia Palazoğlu

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Melisa Yiğitoğlu
Nihan Karamanlı
Dijital Pazarlama Uzmanı/
Digital Marketing Specialist
Ümit Topluoğlu

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk.
No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25

Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publication Date: Ocak 2022/January 2022

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
The international scientific journal is published every four months.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıta dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, DOAJ, Index Copernicus, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, J-Gate, IdealOnline, ve Türk Medline tarafından indekslenmektedir.

Derginin yayın politikası Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıp çalışmaları konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlarlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerin görev ve sorumlulukları (www.nukleertipseminerleri.org) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk Editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmaktadır.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmektedir.

Baskı İzinleri

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Telif Hakkı

Yazar (lar) makalesinin telif hakkını, makalenin yayına kabul edilip edilmediği durumlarda geçerli olacak şekilde Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'ne devreder. Telif hakkı, herhangi bir çoğaltma biçiminde (baskı, elektronik ortam veya başka herhangi bir şekilde) makalenin çoğaltılması ve dağıtılması için münhasır ve sınırsız hakları kapsar; ayrıca tüm diller ve ülkeler için çeviri haklarını da kapsar. ABD yazarları için telif hakkı devredilebilecek ölçüde devredilmiştir.

Yayın kararını aldıktan ve kabul ettikten sonra, başvurulara "Telif Hakkı Devir Bildirimi" eşlik etmelidir. Form, derginin makale gönderme ve değerlendirme sitesinden indirilebilir. Telif hakkı devir formu katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve ıslak imzalı belgenin taranmış bir sürümü sunulmalıdır.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish, and it is being published three times a year, in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The Nuclear Medicine Seminars is indexed in **CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, DOAJ, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, ProQuest, Index Copernicus, J-Gate, IdealOnline, and Türk Medline.**

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in (www.nukleertipseminerleri.org) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Copyright

The author(s) transfer(s) the copyright to his/her article to The Nuclear Medicine Seminars effective if and when the article is accepted for publication. The copyright covers the exclusive and unlimited rights to reproduce and distribute the article in any form of reproduction (printing, electronic media or any other form); it also covers translation rights for all languages and countries. For U.S. authors the copyright is transferred to the extent transferable.

After receiving and accept decision for publication, submissions must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement". The form is available for download on the journal's manuscript submission and evaluation site. The copyright transfer form should be signed by all contributing authors and a scanned version of the wet signed document should be submitted.





NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazılar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiye gönderilen yazılar değerlendirilmez.

YAZILARIN FORMATI

"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak Dergi Editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden (www.nukleertipseminerleri.org) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlar Derleme, İlginç Olgu, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıları derginin online yazı kabul sistemi üzerinden gönderirler (www.nukleertipseminerleri.org). Yazılarının telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yayında adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçime düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı ve konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazarların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basımları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

YAZIM KURALLARI

Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

YAZIM DİLİ

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.gov.tr](http://tdk.gov.tr) adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonel gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dil bilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım ve dil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

DERGİYE GÖNDERİLECEK MAKALE TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

* Her makale için 3-4 kelimelik kısa başlık eklenmelidir.

* Yazarların isimleri, kurumları, akademik ünvanları ve ORCID ID numaraları verilmelidir.

* Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresi verilmelidir.

* Metin, Times Roman yazı tipinde 12 puntoluk yazı tipi kullanılarak her iki tarafta 2,5 cm kenar boşlukları olacak şekilde satırlar arasında çift boşluk bırakılarak yazılmalıdır.

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997;336:309-315); kısaca; "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar.

Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarda ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır;

Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükmeye ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsa, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

İlginç Olgu

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirilme tedaviye etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeli kaynak sayısı 10'i geçmemelidir.

Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirilme ve tedaviye etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeli kaynak sayısı 20'i geçmemelidir.

Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerinin isimleri başa yazılır, diğer üyeler yazar listesinde alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7" de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce W, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaralanır ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, tüm yazar adları eklenerek sıralanabilir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar"a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi istesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçıncı baskı olduğu. Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougall JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Kitaplar

Kitap yazar(lar) kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazarı kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitap: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Şekil, Tablo ve Grafikler

* Tüm figürleri (grafikler, çizelgeler, fotoğraflar ve çizimler) metindeki alıntı sırasına göre numaralandırılır. Gönderim sırasında aşağıdaki dosya biçimleri kabul edilebilir: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Şekiller metin dosyasının sonuna yerleştirilebilir veya gönderilmek üzere ayrı dosyalar olarak yüklenebilir. Tüm görüntüler aşağıdaki görüntü çözünürlüklerinde, hedeflenen boyutta veya üstünde olmalıdır ZORUNLU: Line Art 800 dpi, Kombinasyon (Line Art + Yarım Ton) 600 dpi, Yarım Ton 300 dpi. Görüntü dosyaları da gerçek görüntüye mümkün olduğunca yakın kırılmalıdır.

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özelliği olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kuruluna bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya başlasın, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurması gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Instructions to Authors

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address (www.nukleertipseminerleri.org). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal.

The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines by the online submission system of the journal (www.nukleertipseminerleri.org). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscript do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

RULES FOR WRITING

Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by (). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

LANGUAGE

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the www.tdk.gov.tr/web page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

ARTICLE TYPES AND PROPERTIES

- * There must be a short title for each article containing 3-4 words
- * There must be the author names, affiliations, education degrees and ORCID ids
- * There must be the name, address, phone number, fax number and email address of the corresponding author,
- * The text should be written in Times New Roman and 12 punto, and there must be 2,5 cm space (double space).

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style".

The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

Introduction: It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

Review body: Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

Conclusion: A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Case reports: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript. The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Atlas presentations: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript. The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

Application Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbeke D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7. They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceutics, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. Each reference may be ordered by mentioning all of the author names. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

Journal: Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

Book: Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

Samples for references

Journal Articles

Journal: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Institution as the Author: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Supplement: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Books

Person as the Author(s): Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Institution as the Author: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Book Chapter: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde: 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Translation: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanınması ve Sayılması El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Figure, Table, and Illustrations

* Number all figures (graphs, charts, photographs, and illustrations) in the order of their citation in the text. At submission, the following file formats are acceptable: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Figures may be embedded at the end of the manuscript text file or loaded as separate files for submission. All images MUST be at or above intended display size, with the following image resolutions: Line Art 800 dpi, Combination (Line Art + Halftone) 600 dpi, Halftone 300 dpi. Image files also must be cropped as close to the actual image as possible.

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Değerli meslektaşlarım,

Eskiden ihmal edilen ve uzun süredir yanlış anlaşılan nöroendokrin tümörler (NET'ler) günümüzde giderek artan bir ilgi görüyorlar. Bu tümörleri tanımlamak için ilk olarak 1907'de Alman patolog Siegfried Oberndorfer tarafından kanser benzeri anlamına gelen "karsinoid" terimini kullanılmıştır. Bunun üzerinden yaklaşık bir asır sonra NET'lere ilişkin ufuk açıcı ve bir tanımlayıcı epidemiyolojik çalışma 2008'de Yao ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışma ile NET'lerin yıllık insidansının 1973'te 100.000'de 1,09'dan 2004 yılında 100.000'de 5,25'e yükseldiği gösterilmiştir ve sonuçlar bu "nadir" tümörlerin daha önce fark edilenden daha büyük bir halk sağlığı sorunu olduğunun farkına varılmasına yol açmıştır. Aslında, 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri için 171.321 olgu olduğu tahmin edilen NET'lerin prevalansı, özofagus kanseri (36.857 hasta), mide adenokarsinomu (79.843 hasta) ve pankreas adenokarsinomu dahil olmak üzere daha yaygın diğer gastrointestinal kanserlerin birleşik prevalansından daha yüksektir (49.620 hasta).

Tarihsel olarak NET'lerin görüntülemesinde önemli bir role sahip olan Nükleer Tıp, peptid reseptör radyonüklit tedavilerinin geliştirilmesiyle bu hastalığın tedavisinde de etkin bir role sahip olmuştur. Nispeten uzun sağkalıma sahip olması, farklı görüntüleme ve tedavi modalitelerinin beraber kullanılması ve standart onkolojik prensiplerin dışında kalan yaklaşımlar gerektirmesi nedeniyle NET'lerin yönetiminde multidisipliner bir bakış açısı gerekmektedir. Sadece Nükleer Tıp tekniklerini bilmek NET tanılı hastalara yaklaşım için yeterli olamamaktadır. Bu nedenle kendi alanlarında uzman olan yazarlarımızla multidisipliner bir yaklaşım için arka plan oluşturacak bir sayı hazırlamayı hedefledik. Konunun belirlenmesinden okuyucuya ulaşmaya kadar olan tüm süreçlerdeki emek ve katkıları için dergi editörlerimiz sayın Prof. Dr. Tamer Özülker ve Doç. Dr. Özlem Özmen'e teşekkürlerimi sunuyorum, tüm meslektaşlarıma faydalanabilecekleri bilgileri ulaştıran bir sayı olmasını diliyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Nalan Alan Selçuk

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ



Editörden/Editorial

Nuclear Medicine Seminars

Değerli Meslektaşlarım,

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinde bir yandan konvansiyonel nükleer tıp uygulama alanlarında güncellemeler yapmaya çalışırken, diğer yandan da ivmeli bir şekilde gelişen yenilikçi tanı ve tedavi yöntemlerini incelemeye gayret ediyoruz. 2021 yılının bu son sayısını da, Nükleer Tıpta teranostik uygulama alanlarından biri olan Nöroendokrin Tümörlere (NET) ayırdık.

NET'ler, görüntüleme modaliteleri de dahil olmak üzere tanısal yöntemlerdeki iyileşmelere de bağlı olarak görülme sıklıkları giderek artan, klinik olarak oldukça heterojen bir tümör grubu. NET'lerin diferensiasyon, tümör gradı, mitotik hız ve Ki-67 endeksi temelinde yapılan sınıflandırmalara göre değişen klinik davranışları ve tedavi yanıtları seçilecek tanı ve tedavi yöntemlerini de belirlediğinden, patolojik sınıflandırmaları bilmek önem taşıyor. 2017'de Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organisation - WHO), pankreas NET'lerinin patolojik sınıflandırmasında yaptığı revizyon, 2019'da diğer NET'lere de uyarlandı (1,2). Sayımızın ilk derlemesinde Dr. Mine Güllüoğlu ve ark'ı (3) tüm bu yeniliklerin ışığında NET'lerde histopatolojik sınıflama ve patolojideki güncellemeleri özetlediler. NET'li hastaların tanısı, evrelemesi, tedavi değerlendirmesi, prognozlarının öngörülmesi ve takipleri için uygun ve etkili görüntüleme çok önem taşımakta. Morfolojik ve fonksiyonel teknikleri içeren NET görüntülemede sürekli gelişmeler olmakla birlikte, genel olarak, tek bir görüntüleme yöntemi gerekli tüm bilgileri sağlayamıyor. Bu hastaların optimal değerlendirmesini yapmak; endikasyonlara, modalitelerin gücüne, sınırlamalarına ve uygulayıcıların uzmanlığına dayalı olarak eldeki görüntüleme modalitelerinin iyi seçilmiş kombinasyonlarıyla mümkün. Dr. Ömer Yıldız ve Hatem Hakan Selçuk (4), NET'lerin tanısında kullanılan güncel radyolojik görüntüleme yöntemleri ve bulgularını gözden geçirdiler.

Enterokromaffin tipi hücrelerden kaynaklanan gastrik neoplazmlar olan midenin NET'leri, gastroenteropankreatik NET'ler olarak adlandırılan daha geniş bir grubun parçası olarak değerlendirilmekte. Çoğunlukla endoskopik işlemler sırasında saptanan bu tümörlerle, tanısal yöntemlerin kullanılma sıklığının ve etkinliğinin de artışıyla giderek daha çok karşılaşmaktayız. Dr. Meltem Ergün, klinikleri yavaş ya da agresif seyirli olabilen bu değişken karakterli tümörlere tanı ve tedavi yaklaşımını, gastroenteroloji perspektifinden değerlendirdi (5).

WHO'nun yakın zamanda yaptığı NET sınıflandırması, yüksek dereceli iyi diferansiye NET'i (NET G3) klinik olarak nöroendokrin karsinomdan (NEK) farklı bir antite olarak tanımlamıştır (6). Prognozunun NET G2 ile NEK arasında orta düzeyde olduğu anlaşılan bu tümör grubunun optimal tedavisi, sınırlı veriler nedeniyle yeterince tanımlanmamıştır. Dr. Hande Turna, G3 NET'lere güncel yaklaşımı özetlediği derlemesinde bu tedavi stratejilerini değerlendirdi (7).

NET'lerin tek küratif tedavisi cerrahi. Bununla birlikte, çoğu NET, hastalık ilerlemiş ve metastatik olduğunda saptanmakta ve bu nedenle küratif cerrahiye uygun olmadığından sistemik tedavilere gerek duyulmaktadır. Dr. Selçuk Ergen, fonksiyonel ve non-fonksiyonel NET'lerin tedavisinde öteden beri kullanılmakta olan, etkinliği kanıtlanmış somatostatin analoglarından, yeni geliştirilmekte olan immün kontrol noktası inhibitörlerine kadar değişen bir yelpazedeki onkolojik tedavi ajanlarının metastatik NET'lerdeki kullanımını özetledi (8).

Geçmişte NET'ler, sadece standart kesitsel anatomik görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmekteyken, zaman içinde somatostatin reseptörlerini (SSTR'ler) hedef alan moleküler görüntüleme yöntemleri tamamlayıcı olarak tanısal süreçlerde yer aldılar. İlk zamanlar sadece planar gama kamera görüntüleme ve tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (Single photon emission computerized tomography - SPECT) ile yapılan In-111 pentetrotid sintigrafisi kullanılmaktayken, tanısal etkinliği çok daha yüksek Ga-68 ile işaretli somatostatin analogları ile uygulanan pozitron emisyon tomografisi/komputerize tomografinin (PET/BT) geliştirilmesiyle nükleer tıp görüntüleme yöntemleri NET'lerin tanısal algoritmalarının vazgeçilmez bir parçası oldu. Dr. Elgin Özkan ve Mine Araz (9), nükleer tıbbın, NET'lerin tanı, takip ve tedavi yanıtı değerlendirilmesindeki gelişimini ve güncel durumunu özetlediler.

Oktreotid molekülü, somatostatin reseptörlerini içeren tümörleri lokalize etmek üzere tanısal görüntüleme için radyoaktif olarak işaretlendikten sonra, 1990'larda ilk kez In-111oktreotid yüksek dozlarda kullanılarak peptid reseptör radyonüklit tedavisi (PRRT) uygulamaları başladı. O zamandan beri, radyonüklit işaretli somatostatin analoglarıyla uygun teranostik çiftler oluşturarak görüntüleme ve PRRT uygulamaları yapılagelmekte. Özellikle iyi diferansiye (G1/2) NET'lerde, PRRT'nin progresyonsuz sağ kalımı uzatmada etkili olduğu, metastatik gastroenteropankreatik (GEP) tümörleri olan hastalarda genel sağ kalımı uzatmaya yönelik katkılarının olduğu artık bilinmekte (10). NET'lerin tanı ve tedavisinde ülkemizde öncü çalışmalarıyla tanınan Dr. Levent Kabasakal ve ark'ı (11), "PRRT'nin NET'teki Yeri: Lu-177 PRRT ve Yeni Bakış Alfa tedavi" başlıklı derlemelerinde bu alandaki güncel durumu özetlediler.

Feokromasitoma ve paragangliomaların görüntülenmesinde standart hale gelen I-123/I-131 metaiyodobenzilguanidin (MİBG) görüntülenmesinin yanı sıra F-18 DOPA ve Ga-68 ile işaretli somatostatin analogları da nöral krest kaynaklı bu neoplazm grubunun tanı ve evrelemesinde kullanılan nükleer tıp yöntemleri arasında yer aldılar. Dr. Emre Demirci ve ark'ı (12), kendi

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

deneyimleri ışığında bu tanısal yöntemlerle birlikte, I-131 MİBG ve Lu-177 ile işaretli somatostatin analogları ile yapılan PRRT tedavilerini gözden geçirdiler (12)

PRRT uygulamalarının başlıca sınırlamalarından birisi organların ve kemik iliğinin radyasyon maruziyetinin yaratacağı olası ters etkiler. Bunları önceden kestirmeye ve gidermeye yönelik dozimetri çalışmalarının gerekliliği ve seçilecek yöntem konusu Dr. rer. nat. Seval Beykan'ın (13) yazısında incelendi.

Fonksiyonel NET'ler, histamin, 5-hidroksitriptamin (serotonin) ve 5-hidroksitriptofan gibi birçok farklı vazodaktif amin salgılar. Bu mediyatörlerin yol açtığı karsinoid sendromun (KS) ciddi bir komplikasyonu olan karsinoid krizi (KK), KS semptomlarının şiddetli kombinasyonu olarak tanımlanır. Lu-177 ile işaretli somatostatin analoglarıyla yapılan PRRT'nin, somatostatin analogları ile yeterince kontrol edilemeyen karsinoid sendromlu hastalarda semptomatik tedavi için kullanılabileceği bildirilmektedir, ancak literatürde, çoğunlukla cerrahi işlemler ve anestezi uygulamaları sonrası oluşan KK'nin, PRRT uygulamaları sonrası da görülebildiğine ilişkin olgular mevcuttur (14,15). Dr. Fahrettin Keleştimur ve ark.'ının (16) endokrinolog gözüyle NET belirteçleri ve KK yönetimini inceledikleri derlemeleri bu açıdan NET'lerde PRRT uygulamaları yapan nükleer tıp uzmanları için önem taşımakta (16).

Y-90 radyomikroküre tedavisi, NET'lerin rezeke edilemeyen karaciğer metastazları için sağkalım sürelerine olumlu etkisi kanıtlanmış alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmakta. Dr. Özgül Ekmekçioğlu ve ark.'ı (17), Y-90 ile işaretli mikroküreler ile radyoembolizasyonun NET'lerin tedavi protokollerindeki yerini ve etkinliğini değerlendirdiler.

Sayımızın, NET'lerde nükleer tıbbın rolünün gelecekte daha da artacağına dair umut veren son derlemesinde Dr. Meltem Ocak (18), NET'lerin görüntüleme ve tedavisinde kullanılan radyofarmasötiklerdeki son gelişmeleri özetledi.

Bu sayı için konuk editörlük ve aynı zamanda yazarlık yapan Prof. Dr. Nalan Alan Selçuk'a ve emeği geçen tüm değerli yazarlara teşekkür ediyor, tüm meslektaşlarımızın sayımızı beğeneceğini umuyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Tamer Özülker

Kaynaklar

1. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol* 2018;31:1770-1786.
2. Galgano SJ, Wei B, Rose JB. PET Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Radiol Clin North Am* 2021;59:789-799.
3. Güllüoğlu M, Büyük M, Berker N. Nöroendokrin Neoplazilerde Patolojik Özellikler ve Histopatolojik Sınıflamalar. *Nucl Med Semin* 2021;7:252-262.
4. Yıldız Ö, Selçuk HH. Nöroendokrin Tümörlerin Radyolojik Görüntülemesi *Nucl Med Semin* 2021;7:278-284.
5. Ergün M. Gastrik Nöroendokrin Tümörlerin Tanı ve Tedavisi. *Nucl Med Semin* 2021;7:263-269.
6. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 5th ed. Lyon: IARC Press, 2019.
7. Turna H. G3 Nöroendokrin Tümörlere Yaklaşım. *Nucl Med Semin* 2021;7:274-277.
8. Ergen S. Metastatik Nöroendokrin Tümörlere Onkoloji Gözüyle Yaklaşım. *Nucl Med Semin* 2021;7:270-273.
9. Özkan E, Araz M. NET'lerin Tanısında Nükleer Tıbbın Yeri. *Nucl Med Semin* 2021;7:285-292
10. Rebecca K.S. Wong, Ur Metser, Patrick Veit-Haibach. Neuroendocrine Tumors Imaging Perspective. *PET Clin* 2021;16:353-364.
11. Bilgiç S, Demirci E, Selçuk NA, Kabasakal L. PRRT'nin NET'teki Yeri: Lu-177 PRRT ve Yeni Bakış Alfa tedavi. *Nucl Med Semin* 2021;7:300-309.
12. Demirci E, Selçuk NA, Kabasakal L. Feokromasitoma ve Paragangliomalarda Görüntüleme ve Tedavi *Nucl Med Semin* 2021;7:293-299.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Editörden/Editorial

Nuclear Medicine Seminars



13. Beykan S, Toklu T, Selçuk NA. Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavide Dozimetri Gerekli Mi? Nucl Med Semin 2021;7:310-315.
14. Yadav SK, Jha CK, Patil S, et al. Lutetium therapy-induced carcinoid crisis: A case report and review of literature. J Can Res Ther 2020;16:206-208.
15. Zandee WT, Brabander T, Blažević A et al. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2021;9:3665-3672.
16. Hacıoğlu A, Karaca Z, Keleştimur F. Nöroendokrin Tümörlere Endokrin Gözü ile Yaklaşım: Nöroendokrin Tümör Belirteçleri ve Karsinoid Kriz Yönetimi. Nucl Med Semin 2021;7:316-325.
17. Ekmekçiöğlu Ö, Arıcan P, Berk G. Karaciğerin Metastatik Nöroendokrin Tümörlerine Tedavi Yaklaşımı: Radyoembolizasyonun Yeri. Nucl Med Semin 2021;7:326-330.
18. Ocak M. Nöroendokrin Tümörlerin Görüntüleme ve Tedavisinde Kullanılan Radyofarmasötiklerde Son Gelişmeler. Nucl Med Semin 2021;7:331-338.

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Nöroendokrin Neoplazilerde Patolojik Özellikler ve Histopatolojik Sınıflamalar

Pathologic Features and Histopathologic Classifications of Neuroendocrine Neoplasia

✉ Mine Güllüoğlu, ✉ Melek Büyük, ✉ Neslihan Berker

İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Nöroendokrin neoplaziler (NEN'ler) çok çeşitli dokulardan ve organlardan kaynaklanabilen, morfolojik, genetik, biyolojik ve klinik yönlerden çeşitlilik gösteren bir neoplazi grubudur. Bu neoplazilere ideal klinik yaklaşım için prognostik öngörü sağlayan sınıflamalar önem taşımaktadır. Gerek köken gerekse biyolojik çeşitlilikler nedeniyle kaynaklandıkları organ sistemine göre sınıflamalarında da farklılıklar mevcuttur. Bu derlemede NEN'lerin en sık görüldükleri alanlar olan gastroenteropankreatik sistem ve akciğerin NEN'lerinin genel özellikleri ve sınıflamaları konu edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, nöroendokrin karsinom, gastrointestinal, pankreas, akciğer

Abstract

Neuroendocrine neoplasia (NEN) is a group of neoplasia containing tumours which are different from each other in morphological, genetic, biologic and clinical aspects. The classifications providing correct prognostic information are important for the ideal clinical approach to NENs and as they display biologic varieties depending on the organ of origin the classifications also vary. The general features and classifications of gastroenteropancreatic and lung NENs are discussed in this review.

Keywords: Neuroendocrine tumour, neuroendocrine carcinoma, gastrointestinal, pancreas, lungs

Giriş

Nöroendokrin neoplaziler (NEN'ler) birçok organdan kaynaklanabilen etiyolojik, genetik, biyolojik, morfolojik ve klinik yönlerden farklılıklar sergileyebilen heterojen bir neoplazi grubudur. Vücudun hemen her bölgesinden kaynaklanabilirler. Gastroenteropankreatik (GEP) sistem, akciğerler ve timüs NEN'lerin en sık kaynaklandıkları bölgelerdir. Bu neoplazileri meydana getiren hücreler nöral ve endokrin diferansiasyon gösterdiğinden sinaps benzeri veziküllerin ve sekretuar granüllerin varlığı ve peptid ve/veya amin hormon üretimi ile karakterizedirler. Başta sinaptofizin ve kromogranin A olmak üzere nöroendokrin (NE) belirteçleri ekspres ederler (1). Bu neoplaziler, farklı etiyolojik faktörlere, histolojik özelliklere, hücresel proliferatif kapasiteye, moleküler profile, hormonal özelliklere ve klinik

davranış çeşitliliklerine sahip olduklarından sınıflamaları da kaynaklandıkları organa göre farklılık göstermektedir (2,3).

Tüm NEN'lerin %70'i GEP sistemden, %25'i pulmoner sistemden kaynaklandığından (4) bu derlemede GEPNEN ve akciğer NEN üzerinde durulacaktır.

NEN'lerin Genel Özellikleri

NEN'ler spesifik peptid hormonlar ve/veya biyojenik aktivitesi olan aminler salgılayan hücrelerden meydana gelirler. Bu maddeler hücre sitoplazmasında, membran ile çevrelenmiş elektron-yoğun granüller şeklinde depolanırlar. Spesifik hormon ve aminlerin dışında genel NE maddeler (belirteçler) de üretirler. Bu belirteçlerden en yaygın olan sinaptofizin sitoplazmada presinaptik vezikülleri çevreleyen membranda, kromogranin A

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof Dr. Mine Güllüoğlu, İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 414 24 00 E-posta: mine.gulluoglu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3967-0779

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

ise büyük boyutlu hormon granüllerinde bulunur. Bu maddeler nöronal hücrelerde de bulunduğundan hem hormon üretimi yapan hem de nöronal belirteçleri eksprese eden bu hücreler “nöroendokrin” hücre olarak adlandırılırlar (5). NE hücreler ya endokrin fonksiyona sahip organlar (hipofiz, paratiroid gibi) ve hücre toplulukları (pankreas adacıkları, paraganglia gibi) oluştururlar ya da mukozalarda tek tek hücreler halinde dağılım gösterirler (epitelyal). Epitelyal NE hücrelere kaynak oluşturan hücrenin mukozada glandular epitel içerisindeki çok yönlü (pluripotent) kök hücre olduğu düşünülmektedir (4).

İsimlendirme

İlk kez 1907’de Siegfried Oberndorfer, intestinal adenokarsinomdan daha iyi bir klinik gidiş sergileyen ve farklı bir epitelyal histomorfolojiye sahip olan bu neoplazileri tanımlarken “karsinom benzeri” anlamına gelen “karsinoid” terimini kullanmıştır (6). Bu neoplazilerin nöroendokrin karakteri ise Masson (7) tarafından gösterilmiştir. Yıllar boyunca, morfolojik ve immünohistokimyasal olarak NE karakter sergileyen iyi diferansiye neoplaziler için karsinoid terimi kullanılmıştır. GEPNET’ler farklı tip NE hücrelerden köken aldıklarından ve biyolojik/klinik olarak heterojen bir grup oluşturduklarından bu tümörler için artık NET (nöroendokrin tümör) terimi tercih edilmeye başlanmıştır (8). GEPNET için karsinoid terimi artık kullanılmamaktadır (2,9). Akciğer ve timüs kaynaklı NET’ler ise hala karsinoid olarak adlandırılmaktadır (3).

Sınıflama

Genel olarak, iyi diferansiye olan ve yavaş büyüyen NEN’ler ile az diferansiye olan ve hızlı büyüyen NEN’ler arasında ayırım yapmak klinik açıdan büyük önem taşıdığından tüm sınıflamalarda NEN’ler iyi diferansiye NEN NE tümör (NET) ve az diferansiye NEN NE karsinom (NEK) olarak iki ana sınıfa ayrılmaktadır (Şekil 1). Bu ayırım ön planda histomorfolojik özelliklere göre yapılsa da bu iki grup epidemiyolojik, moleküler, klinik ve prognostik yönlerden birbirlerinden oldukça önemli farklılıklara sahiptir. Genetik profillerinin farklı olmasından hücre kökenlerinin de farklı olduğu sonucu çıkarılabilir. NET, NEK gelişiminin bir öncülü değildir. NEK’lerin NET’lerde olduğu gibi hormon üretimine programlanmış NE hücrelerden değil NE hücre dizileri oluşturmaya programlanmış çok yönlü kök hücreden (primitif NE kök hücre) kaynaklandığı düşünülmektedir (4).

Bazı organlarda iyi diferansiye NET’ler daha sık görülürken, bazılarında NEK gelişimi oranı daha yüksektir. Örneğin, akciğer, özofagus, kolon, ürogenital organlar ve deride NEK görülme sıklığı NET sıklığından daha yüksektir (10,11). Hipofiz, tiroid, paratiroid, timüs, mide, ince bağırsak, apendiks, rektum ve pankreas kaynaklı NEN’ler genellikle iyi diferansiye NET’tir (12).

Tüm Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization* - WHO) sınıflamalarında NET’ler düşük dereceli malign neoplaziler olarak kabul edilmektedir. Ancak tüm anatomik bölgelerden kaynaklanan erken dönem NET’lerin oldukça düşük metastaz kapasitesi vardır ve cerrahi eksizyon ilk tedavi seçeneğidir. Metastaz kapasitesi tümör derecesi ve boyutuna bağlı olarak artmaktadır (2,3,13).

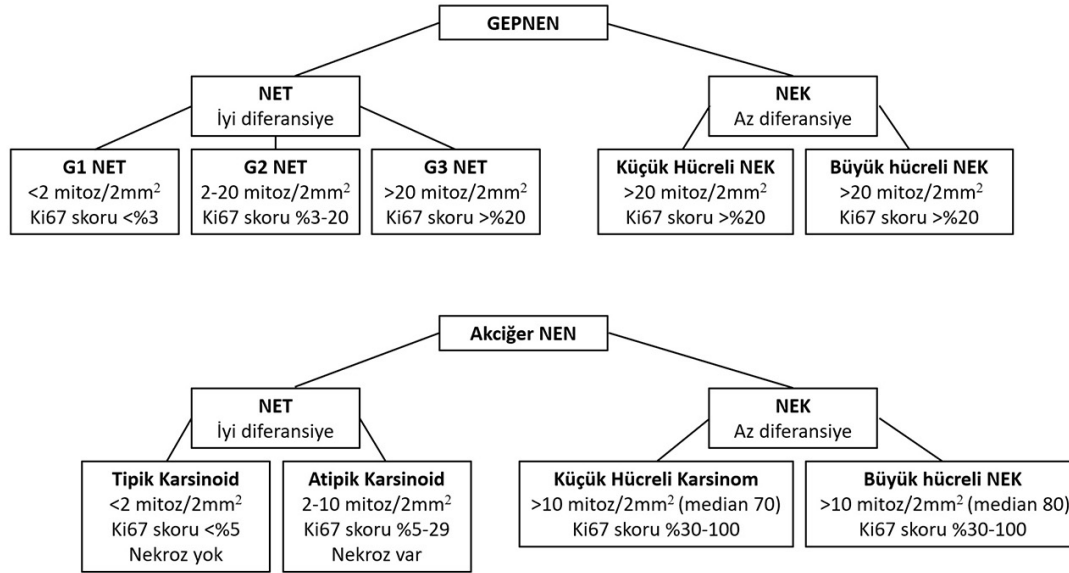
Farklı anatomik bölgelerden kaynaklanan NEN’lerin sınıflamalarında ana kategoriler her ne kadar aynı olsa da alt kategorilerde kriter ve isimlendirme farklılıkları mevcuttur (2,3).

NEN’lere en sık kaynak oluşturan iki ana organ sistemindeki (GEP ve pulmoner sistemler) NEN kategorileri ve sınıflamalarına burada yer verilmektedir (Şekil 1). GEPNEN’lerin büyük bölümü iyi diferansiye morfolojide ve yavaş gidişli NET’ler iken akciğer kaynaklı NEN’lerin çoğu küçük hücreli morfolojide az diferansiye NEK kategorisinde agresif neoplazilerdir (14).

Nöroendokrin Belirteçler

NET’lerde nöroendokrin fenotipi belirlemede genellikle histomorfolojik özellikler yeterli olsa da kesin tanı için immünohistokimyasal inceleme ile en az iki nöroendokrin belirtecin pozitifliğinin gösterilmesi önerilmektedir (2,15). NEK’ler ise temelde az diferansiye neoplaziler olduğundan nöroendokrin fenotip histomorfolojik olarak her zaman belirgin değildir. Ayırıcı tanının yapılabilmesi ve kesin tanının konulabilmesi için mutlaka genel nöroendokrin belirteçlerin en az birinin immünohistokimya ile gösterilmesi gereklidir (3).

Kromogranin A, kromogranin B ve kromogranin C (sekretogranin II) NE sekretuar granüller içerisinde bulunan maddelerdir. Bunlardan kromogranin A immünohistokimya ile işaretlenerek tanısal amaçla en yaygın olarak yararlanılan NE belirteçtir. Bir neoplazinin NE karakterini göstermede özgüllüğü yüksek olmakla birlikte az diferansiye NEN’lerde ekspresyon oranı daha düşük olduğundan duyarlılığı sinaptofizinden daha düşüktür. Ayrıca rektal NET’lerde negatif olabileceği bilindiğinden genellikle sinaptofizin ile kombine edilerek tanısal yaklaşımda bulunulur. Sinaptofizin ise



Şekil 1. Gastroenteropancreatik (GEP) ve akciğer kaynaklı nöroendokrin neoplazilerin (NEN) güncel Dünya Sağlık Örgütü sınıflamaları ve dereceleme kriterleri

NET: Nöroendokrin tümör, NEK: Nöroendokrin karsinom

normalde nöronların sinaptik veziküllerinde bulunan kalsiyum bağlayan bir membran glikoproteinidir. Normal ve neoplastik NE hücrelerde kromograninden farklı olarak sekretuar granüllerde değil, sitoplazmik mikroveziküllerdedir. Hem iyi diferansiye hem de az diferansiye NEN'lerde eksprese edildiğinden NE karakteri göstermede duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü kromograninden daha düşüktür. Sonuç olarak en sık kullanılan NE belirteçler olan kromogranin A ve sinaptofizinin NEN tanısında kombine olarak değerlendirilip yorumlanması gereklidir. CD56, CD57, PGP 9.5, NSE başta olmak üzere çok sayıda genel NE belirteç vardır. Ancak patoloji pratiğinde kullanımları ve tanısal yararlılıkları sınırlıdır (15).

GEPNEN

WHO'nun son GEPNEN sınıflamasında iyi diferansiye histomorfolojiye ve düşük hücre proliferasyon hızına sahip NEN'ler NET, az diferansiye histomorfolojiye ve yüksek hücre proliferasyon hızına sahip NENler NEK olarak adlandırılmaktadır (2,13).

GEPNET

NET'lerde tümör hücreleri histomorfolojik olarak organoid yapılanma (yuvalanmalar, dizilimler, vb.)

gösterirler. Özellikle pankreas ve ileum kaynaklı NET'lerde glandular yapı oluşumu da sıktır. Hücreler uniform nükleuslara ve düzenli ince kromatin yapısına sahiptirler. Bu kromatin yapısı nükleuslara klasik tuz-biber görünümü olarak adlandırılan özelliği verir. Sitoplazmalar içerdikleri nörosekretuar granüller nedeniyle granüler bir görünüm sergiler (2). Ayrıca hücreler başta SSTR tip 2A olmak üzere somatostatin reseptörleri de eksprese ederler (16).

Bu yavaş büyüyen diferansiye tümörler peptid hormonlar ve biyoaktif aminler salgırlar. Salgıladıkları maddelerin hormonal sendromlara yol açması halinde bu fonksiyonel NET'ler etkin hormonun adı (insülinoma, glukagonoma, VIPoma, gastrinoma, somatostatinoma, vb.) ile anılırlar. Pankreas çok çeşitli fonksiyonel NET'e kaynak olabilir. Gastrinomalar en sık olarak duodenum, karsinoid sendroma yol açan NET'ler ise en sık ileum kaynaklıdır. Mide ve kolorektum kaynaklı NET'ler genellikle fonksiyonel değildir. Fonksiyonel olmayan NET'ler de serumda ya da tümör hücrelerinde varlığı saptanabilecek hormonlar üretebilirler ancak bu hormonlar klinik bir sendroma yol açmaz (2).

Bazı pankreatik NET'ler Multipl Endokrin Neoplazi 1 (MEN1) ve von Hippel-Lindau sendromu ile ilişkili olarak da görülebilirler (17).

GEPNET'ler tümör hücrelerinin proliferasyon hızına göre derecelendirilerek G1, G2 ve G3 olarak kategorize edilirler. Hücre proliferasyon hızı mitoz ve Ki-67 hücre proliferasyon skoru incelemeleri ile değerlendirilir (18).

Tüm GEPNET'lerin derecelendirmesi son WHO sınıflamalarına göre standart olarak yapılsa da bu tümör grubu GEP sistemi içerisinde de homojen klinik ve biyolojik özelliklere sahip değildir. GEP sistem içerisinde her organ histolojik, genetik, biyolojik ve fonksiyonel olarak farklı bir tip NET'e kaynaklık eder (2). Örneğin, pankreatik NET'lerde MEN1 ve DAXX/ARTX mutasyonları görülürken ileal NET'lerde sık olarak kromozom 18 kaybı görülmektedir (19). Prognostik özellikler de lokalizasyona göre değişkenlik göstermektedir. Apendiks kaynaklı NET'lerde klinik gidiş oldukça benign seyrederken ileal NET'lerin daha malign seyrettiği bilinmektedir. Pankreatik NET'ler ise çoğu ileal NET'ten daha agresif biyolojik davranış göstermeye eğilimlidirler (19). Bu nedenle NET'lere ideal klinik yaklaşım tümörün derecesi kadar kaynaklandıkları bölgeye/organa göre de değişkenlik göstermektedir. Tedavi yaklaşımlarında özellikle metastatik NET'lerin kaynaklandığı organı belirlemek önem taşımaktadır (20).

GEPNET Derecelendirmesi

GEPNET'ler mitotik aktivite ve Ki-67 hücre proliferasyon skoruna göre G1, G2 ve G3 olarak derecelendirilir (Şekil 1).

Mitotik aktivite ölçütü 2 mm²'lik tümör alanındaki ortalama mitoz sayısıdır. İki mm²'lik alan genelde mikroskop modelleri arasında hafif değişkenlik gösterse de mikroskop altında 400x büyütmedeki (40x objektif, 10x oküler; Büyük Büyütme Alanı, BBA) 10 alana (10 BBA) eşittir. Elli BBA'lık alandaki (10 mm²) mitotik hücreler sayılıp ortalaması alınarak tümörün mitoz sayısı belirlenir (2,21).

Ki-67, hücrede G0 fazı dışındaki hücre siklusu fazları sırasında bulunan bir nükleer proteine (Protein fosfataz-1 binding protein) spesifik monoklonal bir antikordur (22).

Ki-67 hücre proliferasyon skorunu belirlemek için Ki-67 immünohistokimyası ile proliferasyon halindeki (hücre döngüsünün G0 fazı dışındaki diğer fazlarda bulunan) hücreler işaretlenir. En yoğun boyanmanın olduğu alan (sıcak nokta) belirlenir ve bu alandaki en az 500 hücre (500-2000 hücre) arasında kaç adet Ki-67 pozitif hücre olduğu belirlenerek yüzdesi alınır (2,23,24). (Şekil 2). Şekil 1'de GEPNET derecelenmesinde mitoz sayısı ve Ki-67 skoru eşik değerleri gösterilmektedir. Eğer her iki yöntem bir tümörde farklı dereceleri işaret

ediyorsa yüksek olan derece o tümörün derecesi olarak kabul edilir. Genelde Ki-67 skorunun işaret ettiği derece daha yüksek olduğundan, mitoz sayısının genellikle saptanamayacak kadar düşük olduğu NET'lerde Ki-67 skoru belirlenmesi tercih edilen yöntemdir. Oldukça dar tümör alanı ve az sayıda tümör hücresi içeren küçük biyopsilerde (endoskopik biyopsiler, iğne biyopsileri, vb.) hem mitoz hem de Ki-67 değerlendirmesinin ideal olarak yapılamadığı durumlarla karşılaşmaktadır (2).

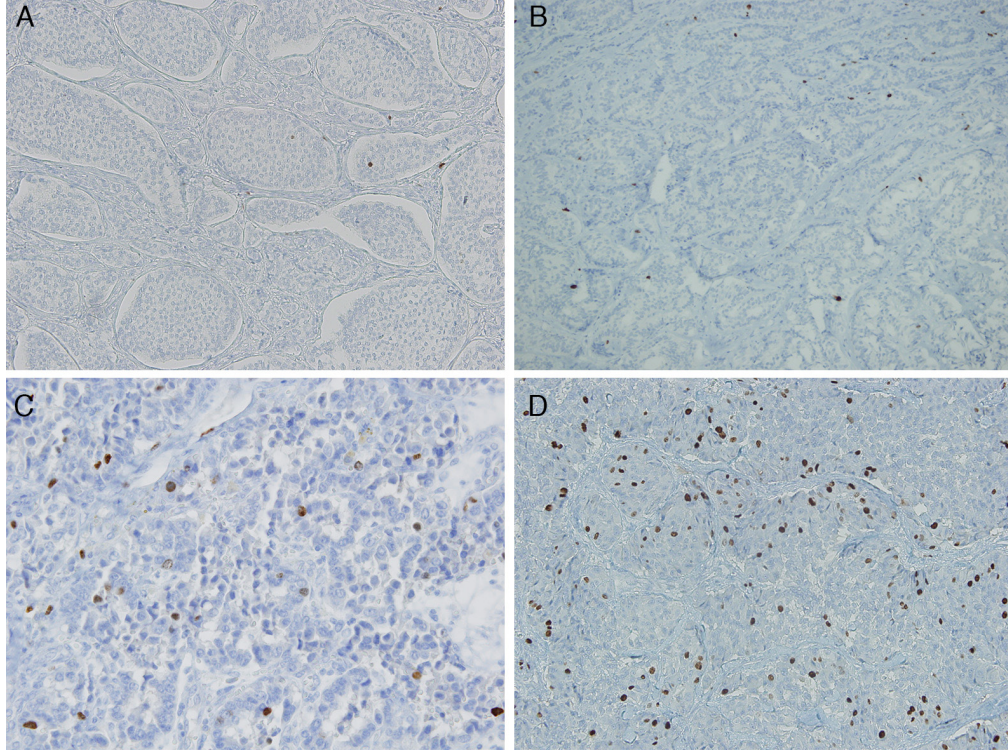
Ki-67 değerlendirmesinde yıllar içerisinde farklı yöntemler kullanılmıştır. Bunlar arasında göz kararı belirleme, hücreleri tek tek sayma ve dijital görüntü analizi sistemlerinin kullanımı en yaygın olanlarıdır (18,23,25). Her yöntemin kendine özgü avantajları ve dezavantajları olmakla birlikte, son yıllarda hem maliyet etkinliği hem de gözlemciler arası ve gözlemler arası uyum açısından en iyi sonuçların elde edildiği yöntemin, baskısı alınmış mikroskopik resimler üzerinde sayım olduğu belirtilmektedir (2,23,26).

Gastrik NET

Gastrik NET'lerin büyük bir bölümü Enterokromafin benzeri (ECL) hücrelerden oluşur. EC (Enterokromafin) ve Gastrin (G) hücrelerinden oluşan NET'ler ise oldukça nadirdir. ECL hücreli (histamin üreten) gastrik NET'ler üç farklı tiptir. Tip 1 gastrik NET'ler otoimmün gastrit ve hipergastrinemi ile ilişkili olarak korpus ve fundusta meydana gelen küçük multipl tümörlerdir. Tip II gastrik NET'ler ise MEN1 ve Zollinger-Ellison sendromu (ZES) zemininde gelişen tümörlerdir. Tip III ECL hücreli NET'ler sporadik tümörlerdir ve otoimmün gastrit, hipergastrinemi, MEN1 ve ZES ile ilişkisizdir (27). Bu tümörlerin prognostik önem taşıyan özelliklerinin başında tümörün invazyon derinliği ve tümör boyutu gelmektedir. Bunlar genellikle G1 ve G2 NET kategorisinde olup, son derece nadir olan G3 NET'ler Tip III ECL hücreli NET grubundan çıkar. Diğer gastrik NET'ler EC hücreli (serotonin üreten) ve G-hücreli (gastrin üreten) NET'lerdir ve son derece nadirdir (2).

İnce Bağırsak NET'leri

Duodenum ve proksimal jejunum kaynaklı NET'ler nadir görülürler. Bunlar gastrinomalar, somatostatin üreten NET'ler, gangliyositik paragangliyomalar ve pankreatik polipeptid (PP) üreten NET'lerdir. G-hücreli NET'ler duodenumda en sık görülenleridir. Bunlar sporadik olarak ya da MEN1 ile ilişkili olarak ortaya çıkarlar (28). ZES'e yol açan G-hücreli NET'ler genellikle tanı sırasında metastatiktirler ve derin invazyon gösteren



Şekil 2. Ki-67 immünohistokimyasında farklı proliferatif özelliklere sahip nöroendokrin tümörlerden (NET) örnekler. A, B. Düşük Ki-67 skoruna sahip G1 olarak derecelendirilen NET'lere ait iki mikroskopik alan. C. Ki-67 skoruna göre G2 olarak derecelendirilmiş olan bir NET'e ait mikroskopik alan. D. Ki-67 skoruna göre G3 olarak derecelendirilmiş bir pankreas NET'ine ait mikroskopik alan (Ki-67)

agresif klinik gidişli tümörlerdir (2). Duodenal NET'leri gastrinoma, ampuller bölgenin somatostatin üreten NET'leri, gangliyositik paraganglioma ve fonksiyonel olmayan NET'ler olarak dört ana gruba ayırarak inceleyen Vanoli ve ark. (29) büyük tümör çapı, tümör derecesi, lenfovasküler invazyon, bağırsak duvarındaki invazyon derecesi ve lenf nodu metastazı varlığının kötü prognostik göstergeler olduğunu belirtmişlerdir.

Distal jejunal ve ileal NET'ler ise sıklıkla EC hücrelidirler ve serotonin üretirler. Bunlar genellikle tanı konduğu sırada tunika muskularis tabakasında ve ilerisinde invazyon oluşturmuşlardır ve yaklaşık üçte biri metastatiktir (Şekil 3). Karaciğer metastazı yapmış olanlarda karsinoid sendrom belirtileri görülür (30). İnce bağırsak NET'lerinin üçte biri ileum lokalizasyonludur (31,32) ve olguların üçte birinde multipl tümör mevcuttur (33).

Apendiks NET'leri

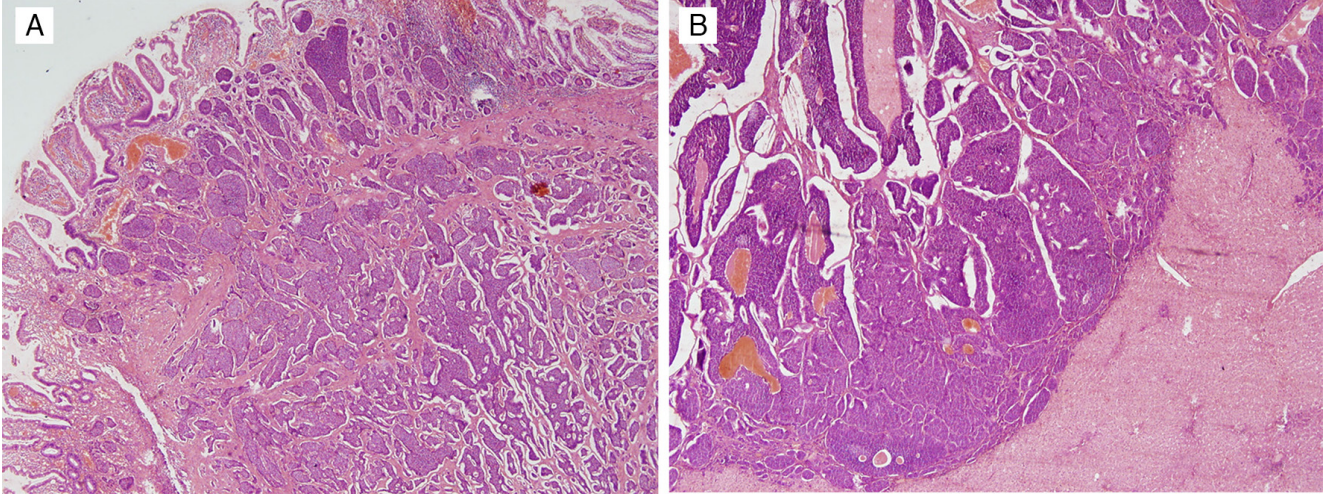
Bunlar da genelde EC hücreli serotonin üreten NET'lerdir. L-hücreli NET'ler ve tubuler NET'ler de daha az

görülen alt tiplerdir (30). Oldukça nadir olarak görülen ve son WHO sınıflamasında goblet hücreli adenokarsinom adını alan neoplazi, hem NE hem de intestinal goblet hücre diferansiasyonu gösteren dual diferansiasyonlu hücrelerden oluşan malign bir neoplazidir (2).

Apendiks NET'lerinin çoğu G1 kategorisindedir. Tümörün derecesinden çok çapı ve evresi prognostiktir. Tümör çapının 2 cm'den büyük olması, pT3 ya da pT4 evre, mezoapendiks invazyonu varlığı, ileri yaş ve apendektomi materyalinin cerrahi sınırında tümör varlığı kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (2,34).

Kolorektal NET'ler

Kolon NET'leri genellikle EC hücreli, rektal NET'ler ise genellikle L-hücreli NET'lerdir. Kolon NET'leri gastrointestinal kanalın diğer bölgelerinde görülen NET'lerden daha büyük kitleler oluştururlar. Rektal NET'ler ise küçük polip ya da submukozal nodül olarak gözlemlenirler (2). Bunların çoğu G1 kategorisindedir.



Şekil 3. İnce bağırsaktan kaynaklanan bir NET. A. Neoplastik infiltrasyon ince bağırsak duvarında mukozadan (resmin sol ve üst kısımları) submukoza ve tunika muskularise kadar ilerlemekte. Yoğun infiltrasyon nedeniyle resmin sağ alt köşesinde tunika muskularis görülmüyor. B. Aynı tümörün karaciğer metastazı resmin sol tarafında karaciğer parenkimi ise sol ve alt tarafında izleniyor (H&E)

Rektal NET'ler için prognostik faktörler, tümör derecesi, tümör çapı, lenf nodu metastazı, invazyon derinliği, tümör tipi, Ki-67 proliferasyon skoru ve lenfovasküler/venöz invazyon varlığıdır (35,36).

Pankreatik NET'ler

Bunlar tüm pankreas neoplazilerinin %1-3'ünü oluştururlar (37,38). Tümü malign tümörlerdir. Klinik semptomlara göre fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan NET'ler olarak iki gruba ayrılırlar. En sık fonksiyonel pankreas NET'i insülinomadır (Şekil 4). Glukagonoma, gastrinoma, somatostatinoma, VIPoma ve PPoma diğer fonksiyonel pankreatik NET'lerdir. Fonksiyonel olmayan pankreatik NET'ler de hormon ya da biyojenik madde üretimi yapabilirler ancak bu üretim semptoma yol açacak düzeyde değildir. Bunlar genellikle insidental olarak saptanırlar ve ancak büyük boyuta ulaştıklarında, çevre organlara invaze olduklarında ya da metastaz yaptıklarında klinik semptom verirler (2). Son veriler fonksiyonel olmayan pankreatik NET'lerin tüm pankreas NET'lerinin %60'ını oluşturduğunu göstermektedir (39).

Çoğu sporadik olan bu tümörlerin %10-20'si genetik sendromlarla ilişkilidir. Bu sendromlar MEN1, von hippel-Lindau, nörofibromatozis tip 1 ve tuberoz skleroz kompleksidir. MEN1'de multipl insülinomalar ya da gastrinomalar görülür (2,40).

Pankreatik NET'lerin çoğu iyi diferansiye morfolojide G1 ve G2 kategorisinde NET'lerdir. Ancak pankreas G3



Şekil 4. Whipple eksizyon materyalinde pankreas başı lokalizasyonlu 1,5 cm çaplı bir insülinoma

kategorisindeki NET'lerin en sık görüldüğü organdır. Bu tümörler %20'den daha yüksek Ki-67 proliferasyon skoruna sahiptir. Buna rağmen NET'lerin gösterdiği moleküler değişiklikleri (TP53 ve RB1 mutasyonları) göstermezler (2).

GEPNEK

GEPNEN'lerin %7-21'ini oluşturan GEPNEK'ler morfolojik ve immünohistokimyasal olarak NE diferansiyasyon gösterdiği halde, yapısal olarak daha düzensiz solid gruplaşmalar yapan infiltratif dağılımlı

hücrelerden oluşan yüksek dereceli neoplazilerdir. Bu hücreler içsi-oval nükleuslara sahip dar sitoplazmalı (küçük hücreli NEK) ya da belirgin nükleole sahip atipik nükleuslu ve geniş sitoplazmalı (büyük hücreli NEK) olabilirler. Bu neoplaziler genellikle nekroz içerirler. GEPNET grubundan çok daha homojen bir grup olan GEPNEK *TP53* ve *RB1* gen mutasyonları gösterirler (2).

Kromogranin A ve sinaptofizin immünohistokimyası tanısal amaçla yaygın olarak kullanılsa da bu neoplazilerde genelde kromogranin A negatiftir (41,42). Hem kromogranin A hem de sinaptofizin ekspresyon eden GEPNEK'lerin daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmektedir (43,44).

GEPNEK'in en sık görüldüğü lokalizasyonlar kolon, özofagus ve pankreas'tır. Kolon rektum ve pankreasta görülen NEK'ler genellikle büyük hücreli morfolojide iken özofagustan kaynaklananlar genellikle küçük hücreli morfolojidedir (10). Bazen küçük hücreli NEK ile büyük hücreli NEK arasında kesin ayırıcı tanı yapılamayabilir (45). Küçük hücreli morfolojinin daha kötü prognozu işaret ettiği bilinmektedir (10).

Hastaların %60-80'i tanı sırasında metastatik evrededir (10,11,46,47). Bu nedenle ilk tedavi seçeneği rezeksiyondan çok kemoterapidir (2,48). Sağkalım süresi evre kadar tümör lokalizasyonuna göre de değişiklik göstermektedir. İnce bağırsak, kolon ve rektum NEK'lerinin pankreas ve mide NEK'lerinden daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmektedir (10).

Mikst Nöroendokrin-Non-nöroendokrin Neoplazi (MİNEN)

MİNEN'ler nöroendokrin ve endokrin olmayan farklı karakterde komponentler içerirler. Her komponentin karakterinin histomorfolojik ve immünohistokimyasal olarak tanımlanmış olması ve en az kitlenin %30'unu oluşturuyor olması MİNEN tanısı için şarttır. Önceleri bu grupta yer alan neoplaziler MANEK (mikst adenonöroendokrin karsinom) olarak adlandırılmıştır. Ancak bu tümörlerde nöroendokrin olmayan komponent adenokarsinom dışında başka neoplaziler (skuamöz hücreli karsinom, asiner hücreli karsinom, vb.) de olabileceğinden bu terim son WHO sınıflamasında yerini MİNEN terimine bırakmıştır. (2).

Akciğer NEN'leri

Akciğer NEN'leri de GEPNEN'ler gibi iyi diferansiye NET ve az diferansiye NEK olarak iki ana gruba ayrılır (Şekil 1). NET kategorisinde tipik ve atipik karsinoid, NEK kategorisinde de küçük hücreli akciğer karsinomu ve

büyük hücreli NEK yer alır. Akciğerin NEN'lerinin %95'i NEK olup, %79'u küçük hücreli akciğer karsinomu, %16'sı büyük hücreli NEK, %2-5'i tipik karsinoid, <%1'i (%0,2-0,5) ise atipik karsinoiddir (3).

GEPNET ve akciğer NET'leri karşılaştırıldığında tipik karsinoid G1 GEPNET, atipik karsinoid G2 GEPNET kategorisine karşılık gelmektedir (2,3).

Küçük Hücreli Karsinom

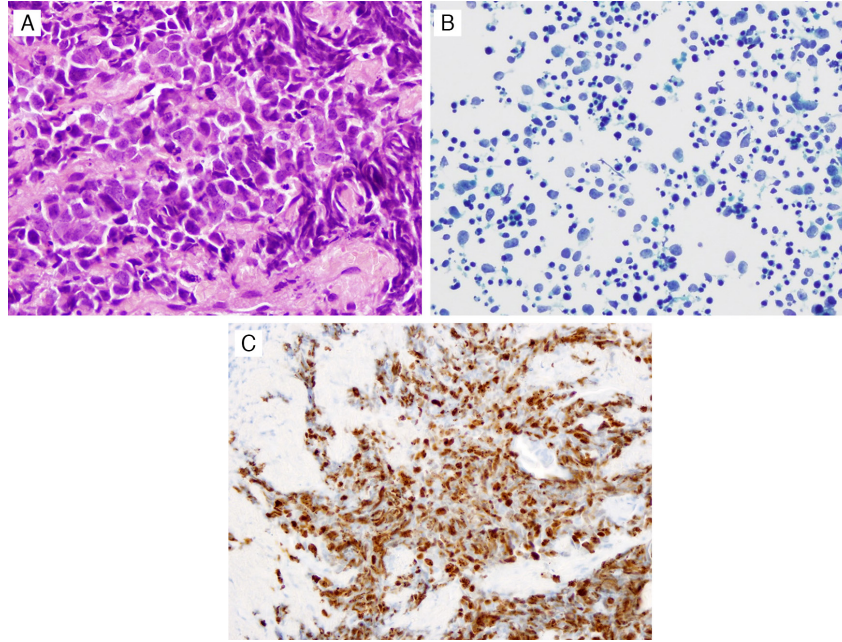
Akciğer kanserlerinin %13'ünü oluşturan bu NEK tipi, hücre sınırları belirgin olmayan, dar sitoplazmalı, ince granüler kromatine sahip küçük hücrelerden meydana gelir. Hücreler lenfosit çapının 3 katından daha küçüktür. Bu tümörlerin önemli bir morfolojik özelliği yan yana duran hücrelerin nükleuslarının sitoplazma çok dar olduğundan sıkışıp birbirlerinin şeklini etkilemesidir. Bu sitopatolojik özelliğe "nükleer molding" adı verilir. Sık görülen diğer bir özellik de ezilme artefaktıdır (Şekil 5a, 5b). Genellikle yaygın nekroz mevcuttur. Belirgin organoid bir yapılanma göstermeyen neoplastik hücreler solid tabakalar ve gruplar oluştururlar, infiltratif yayılım gösterirler. Hücrelerin proliferatif kapasitesi oldukça yüksektir. Median mitoz sayısı 80/2 mm² olup, Ki-67 hücre proliferasyon skoru %80'in üzerindedir (Şekil 5c). Hücreler NE karakterde olduklarından immünohistokimyasal olarak kromogranin A, sinaptofizin, CD57 gibi NE belirteçler kullanılabilir (3,49,50,51).

Büyük Hücreli NE Karsinom

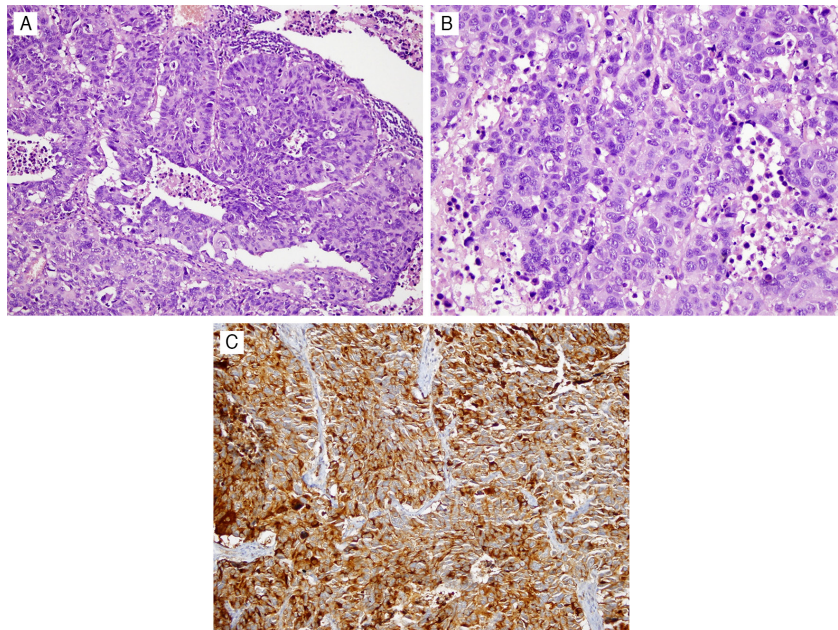
Bu NEK de GEP sistemdeki büyük hücreli NEK ile aynı histomorfolojik özellikleri sergiler. Neoplastik hücreler düzensiz gruplaşmalar, dizilimler, rozetler ve palisadlanmalar da oluşturabilirler. Bu hücreler, belirgin nükleol ve kaba kromatin içeren atipik nükleuslara sahip geniş sitoplazmalı büyük boyutlu (lenfosit çapının 3 katından büyük) hücrelerdir. Median mitoz sayısı 70/2mm²'dir. Nekroz coğrafi ya da odaklıdır (2) (Şekil 6a, 6b). NE belirteçler değişken oranlarda ekspres edilirler. Bu tümörlerde NE karakteri göstermede en sensitif belirteç CD56'dır, ancak spesifik olmadığından kromogranin A (Şekil 6c) ve sinaptofizin ile kombine edilerek değerlendirilmesi önerilmektedir. En spesifik belirteç kromogranin A'dır. Kromogranin A ve sinaptofizin ikilisinin tanıda en güvenilir kombinasyon olduğu belirtilmektedir (52).

Karsinoid Tümörler

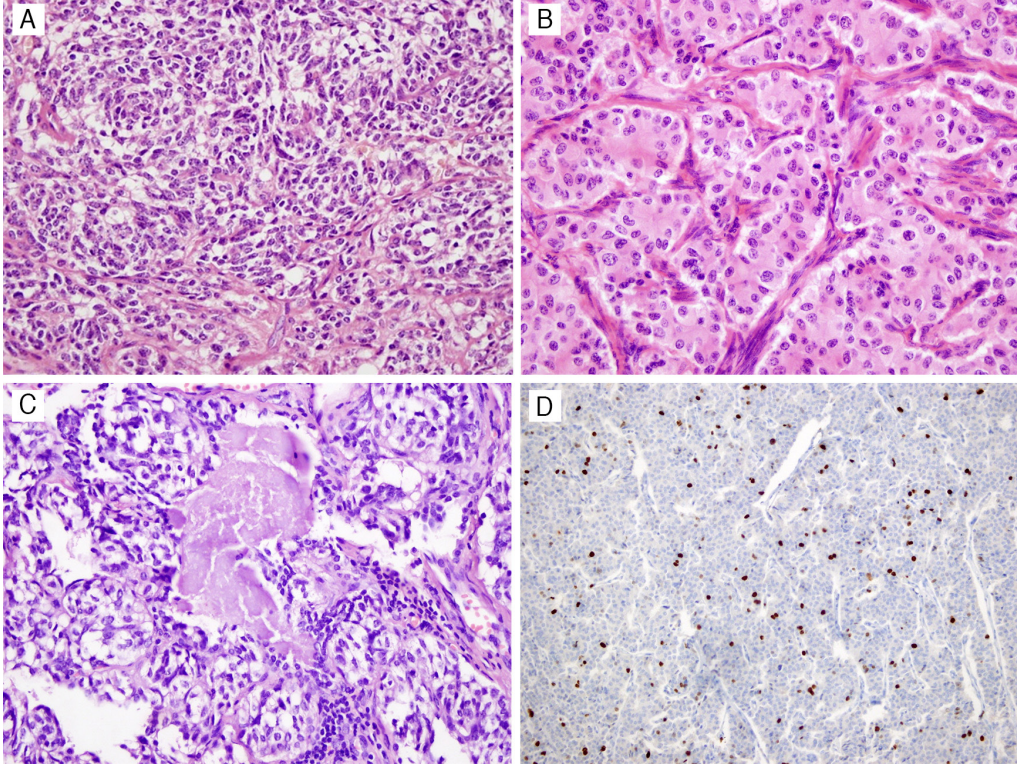
Bu tümörler tipik ve atipik karsinoid tümör olmak üzere iki gruba ayrılır.



Şekil 5. Küçük hücreli akciğer karsinomu. A. Bronş biyopsisinde nöroendokrin kromatin özelliği gösteren tümör hücrelerinden oluşan infiltrasyonda apoptoz, mitoz ve nükleer "molding" gösteren neoplastik hücreler (H&E). B. Transtorasik ince iğne aspirasyon materyalinden hazırlanan sıvı bazlı sitoloji yayma preparatında belirgin apoptotik hücre artıkları nöroendokrin kromatinli tek tek dağılan hücreler ve yer yer izlenen nükleer "molding" (PAP). C. Ki-67 hücre proliferasyon skoru %90'lara ulaşmaktadır (Ki-67). [Prof. Dr. Yasemin Özlük'ün (İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji AD) arşivinden]



Şekil 6. Akciğerde büyük hücreli NEK. A. Neoplastik hücrelerin oluşturduğu düzensiz trabeküler yapılar, palisadlaşan dizilimler ve komedo nekroz (resmin orta ve sol-orta kısmında) (H&E). B. İleri derecede nükleer atipi gösteren neoplastik hücre toplulukları ve komedo nekroz alanları (H&E). C. Kromogranin A immünohistokimyasında neoplastik hücrelerde sitoplazmik immünreaksiyon (Kromogranin A). [Prof. Dr. Yasemin Özlük'ün (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji AD) arşivinden]



Şekil 7. Karsinoid tümör. A. Tipik karsinoid tümör örneğinde karakteristik tuz-biber görünümlü kromatinli nükleuslara sahip, organoid yapılanma gösteren tümör hücreleri (H&E). B, C. Atipik karsinoid tümörde mitoz ve nekroz (H&E). D. Atipik karsinoid tümörde Ki-67 hücre proliferasyon skoru >%5 (Ki-67) [Prof. Dr. Yasemin Özlük'ün (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji AD) arşivinden]

Tipik karsinoidler 0,5 cm'den büyük boyutlu, proliferatif aktivitesi <2 mitoz/2 mm² düzeyinde olan ve nekroz içermeyen iyi diferansiye düşük dereceli NEN'lerdir (Şekil 7a). Atipik karsinoidler ise 2-10 mitoz/2 mm² düzeyinde proliferatif kapasiteye sahip, nekroz içeren orta dereceli iyi diferansiye NEN'lerdir (Şekil 7b, 7c). Tipik ve atipik karsinoidlerin hücresel ve histolojik özellikleri GEP sistemin iyi diferansiye NEN'leri ile benzer niteliktedir (3).

Tipik/atipik karsinoidler arasında ayırıcı tanıda mitoz incelemesi önemlidir ve en az üç adet 2 mm²'lik alanda mitoz değerlendirmesi yaparak ortalama almak gereklidir. Mitozun teknik nedenlerle değerlendirilemediği ezilme artefaktı olan ve/veya az sayıda tümör hücresi içeren küçük biyopsilerde Ki-67 değerlendirmesi bu tümörlerin NEK'lerden ayırımında önem taşımaktadır (53) (Şekil 7d). Ayrıca Ki-67 skoru, histomorfolojik değerlendirme ve mitoz sayımına göre daha objektif bir inceleme kabul edildiğinden tanılal ve prognostik amaçlarla kullanımı önerilmektedir (54).

Kombine Nöroendokrin-Non-nöroendokrin Neoplaziler

Cerrahi rezeksiyonu yapılmış olan, bu sayede tamamı histopatolojik olarak incelenebilen küçük hücreli ve büyük hücreli NEK'lerin %25'inde nöroendokrin karakterde olmayan (küçük hücreli dışı) bir karsinom komponenti saptanmaktadır. Bu komponent skuamöz hücreli karsinom ya da adenokarsinom vb. olabilir. Böyle neoplaziler kombine küçük hücreli karsinom ya da kombine büyük hücreli NEK olarak adlandırılırlar (3).

Sonuç

NEN'ler kaynaklandıkları organa göre farklı şekillerde sınıflanıp isimlendirilmektedir. Ön planda histomorfolojik özelliklere göre az diferansiye NEN (NEK) ve iyi diferansiye NEN (NET) şeklinde ayrıldıkları iki ana grup, aslında nöroendokrin özellikleri dışında birbirlerinden genetik, moleküler, biyolojik, morfolojik ve prognostik açıdan tamamen farklı iki ayrı neoplazi grubu olarak kabul edilmektedir. NET'ler ön planda hücrelerin proliferasyon kapasitesine (mitoz ve Ki-67 hücre proliferasyon skoru)

göre alt gruplara kategorize edilmektedir. Bu tümörlerin klinik özellikleri ve davranışları kaynaklandıkları organa göre farklılıklar gösterdiğinden gruplama kriterleri ve karşılığı olan klinik yaklaşım seçenekleri de farklıdır.

Kaynaklar

1. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology* 2018;31:1770-1786.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 5th ed. Lyon: IARC Press, 2019.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Thoracic Tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2021.
4. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:273-298.
5. Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol* 2011;24(Suppl 2):S53-57.
6. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907;1:425-432.
7. Masson P. Appendicite neurogène and carcinoides. *Ann Anat Pathol* 1924;1:3-59.
8. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995;425:547-560.
9. Chetty R. Requiem for the term 'carcinoid tumour' in the gastrointestinal tract? *Can J Gastroenterol* 2008;22:357-358.
10. Dasari A, Mehta K, Byers LA, Sorbye H, Yao JC. Comparative study of lung and extrapulmonary poorly differentiated neuroendocrine carcinomas: A SEER database analysis of 162,983 cases. *Cancer* 2018;124:807-815.
11. Walter T, Tougeron D, Baudin E, et al. Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort. *Eur J Cancer* 2017;79:158-165.
12. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med* 2017;33:324-330.
13. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, IARC Press, 2017.
14. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
15. Uccella S, La Rosa S, Volante M, Papotti M. Immunohistochemical Biomarkers of Gastrointestinal, Pancreatic, Pulmonary, and Thymic Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol* 2018;29:150-168.
16. Volante M, Brizzi MP, Faggiano A, et al. Somatostatin receptor type 2A immunohistochemistry in neuroendocrine tumors: a proposal of scoring system correlated with somatostatin receptor scintigraphy. *Mod Pathol* 2007;20:1172-1182.
17. Anlauf M, Schlenger R, Perren A, et al. G. Microadenomatosis of the endocrine pancreas in patients with and without the multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:560-574.
18. van Velthuysen ML, Groen EJ, van der Noort V, van de Pol A, Tesselaar ME, Korse CM. Grading of neuroendocrine neoplasms: mitoses and Ki-67 are both essential. *Neuroendocrinology* 2014;100:221-227.
19. Nieser M, Henopp T, Brix J, et al. Loss of Chromosome 18 in Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine: The Enigma Remains. *Neuroendocrinology* 2017;104:302-312.
20. Yang Z, Klimstra DS, Hruban RH, Tang LH. Immunohistochemical Characterization of the Origins of Metastatic Well-differentiated Neuroendocrine Tumors to the Liver. *Am J Surg Pathol* 2017;41:915-922.
21. Murphy CE, McCormick KA, Shankaran V, et al. Grade Assignment by Ki-67 Proliferative Index, Mitotic Count, and Phosphohistone H3 Count in Surgically Resected Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2017;46:1359-1365.
22. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983;31:13-20.
23. Reid MD, Bagci P, Ohike N, et al. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. *Mod Pathol* 2015;28:686-694.
24. Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol* 2013;40:23-36.
25. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, Modlin IM, Klimstra DS. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1761-1770.
26. Öztürk Sari Ş, Taşkın OÇ, Yegen G, Özlük Y, Güllüoğlu M. Ki67 Scoring in Pancreatic Neuroendocrine Tumors By a New Method. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2018;26:283-287.
27. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol* 2011;42:1373-1384.
28. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:13-27.
29. Vanoli A, La Rosa S, Klersy C, et al. Four Neuroendocrine Tumor Types and Neuroendocrine Carcinoma of the Duodenum: Analysis of 203 Cases. *Neuroendocrinology* 2017;104:112-125.
30. Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140:437-448.

31. Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1464-1473.
32. Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004;240:117-122.
33. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997;79:1086-1093.
34. Volante M, Daniele L, Asioli S, et al. Tumor staging but not grading is associated with adverse clinical outcome in neuroendocrine tumors of the appendix: a retrospective clinical pathologic analysis of 138 cases. *Am J Surg Pathol* 2013;37:606-612.
35. Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists, Sohn JH, Cho MY, et al. Prognostic Significance of Defining L-Cell Type on the Biologic Behavior of Rectal Neuroendocrine Tumors in Relation with Pathological Parameters. *Cancer Res Treat* 2015;47:813-822.
36. Sugimoto S, Hotta K, Shimoda T, et al. The Ki-67 labeling index and lymphatic/venous permeation predict the metastatic potential of rectal neuroendocrine tumors. *Surg Endosc* 2016;30:4239-4248.
37. Fischer L, Kleeff J, Esposito I, et al. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2008;95:627-635.
38. Tsutsumi K, Ohtsuka T, Mori Y, et al. Analysis of lymph node metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) based on the tumor size and hormonal production. *J Gastroenterol* 2012;47:678-685.
39. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153-171.
40. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008;113(7 Suppl):1807-1843.
41. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24:152-160.
42. Sorbye H, Strosberg J, Bamdin E, Klimstra DS, Yao JC. Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 2014;120:2814-2823.
43. Faggiano A, Sabourin JC, Ducreux M, et al. Pulmonary and extrapulmonary poorly differentiated large cell neuroendocrine carcinomas: diagnostic and prognostic features. *Cancer* 2007;110:265-274.
44. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, Oberg K. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011;117:4617-4622.
45. Pellat A, Cottreau AS, Terris B, Coriat R. Neuroendocrine Carcinomas of the Digestive Tract: What Is New? *Cancers (Basel)* 2021;13:3766.
46. Korse CM, Taal BG, van Velthuisen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013;49:1975-1983.
47. Alese OB, Jiang R, Shaib W, et al. High-Grade Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinoma Management and Outcomes: A National Cancer Database Study. *Oncologist* 2019;24:911-920.
48. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, et al. Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:313-318.
49. Kim JY, Hong SM, Ro JY. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Ann Diagn Pathol* 2017;29:11-16.
50. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1184-1197.
51. Guinee DG Jr, Fishback NF, Koss MN, Abbondanzo SL, Travis WD. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol* 1994;102:406-414.
52. Rossi G, Mengoli MC, Cavazza A, et al. Large cell carcinoma of the lung: clinically oriented classification integrating immunohistochemistry and molecular biology. *Virchows Arch* 2014;464:61-68.
53. Pelosi G, Rodriguez J, Viale G, Rosai J. Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol* 2005;29:179-187.
54. Swarts DR, van Suylen RJ, den Bakker MA, et al. Interobserver variability for the WHO classification of pulmonary carcinoids. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1429-1436.



Gastrik Nöroendokrin Tümörlerin Tanı ve Tedavisi

Gastric Neuroendocrine Tumors, Diagnosis and Management

© Meltem Ergün

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Nöroendokrin tümörler, gastrointestinal sistemde yaygın olarak bulunan nöroendokrin hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir. Bu hücreler sinir sisteminden aldıkları uyarıları hormonal sinyallere dönüştürerek hormon, peptit ve amin sentezine yol açarlar. Nöroendokrin hücreler vücudumuzda yaygın olarak bulunurlar, ancak nöroendokrin tümörler lokalizasyonuna göre incelendiğinde en sık gastrointestinal sistem (%55) ve ikinci sıklıkta bronkopulmoner sistemde (%25) görülmektedirler. Görülme sıklığının yıllar içinde artışı; endoskopik işlem ve görüntüleme metodlarının kullanım sıklığı artışı ve bu hastalıkla ilgili farkındalığın artışıyla açıklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gastrik tümör, nöroendokrin tümör, endoskopik polipektomi

Abstract

Neuroendocrine tumors are derived from neuroendocrine cells which are commonly found in gastrointestinal system. Neuroendocrine cells take the electrical signals from the nervous system, convert them into hormonal signals with production of hormones, peptides and amines. As neuroendocrine cells are ubiquitous in our body, but NETs usually locates in the gastrointestinal (55%) or in the bronchopulmonary system (25%). The incidence and prevalence of NETs have been increasing over the years possibly due to increased awareness, and widespread use of endoscopy and imaging studies for various gastrointestinal diseases.

Keywords: Gastric tumors, neuroendocrine tumors, endoscopic polypectomy

Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET) enterokromaffin benzeri hücrelerden kaynaklanan gastrointestinal sistemde sık görülen tümörlerdir (1). Gastrik nöroendokrin tümörler çoğunlukla endoskopik işlem sırasında rastlantısal olarak bulunurlar. Gastrik polip veya subepitelial lezyon şeklinde görülürler ve endoskopik ultrasonografi ile lokalizasyonu ve kaynaklandığı duvar katmanı belirlenir. Polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon ve submukozal diseksiyon teknikleriyle çıkarılabilir (2). İmmünohistokimyasal boyamalarla tanı konur ve Ga-68 DOTA Bağlı Somatostatin Reseptör Hedefli Peptitlerle yapılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile yayılımı belirlenir (3). Bu bölümde gastrik NET'lerin epidemiyoloji, sınıflama, klinik prezentasyon ve tedavisini olgular eşliğinde inceleyeceğiz.

Derleme

Gastrik nöroendokrin tümörler eskiden karsinoid tümör olarak adlandırılan ve sıklığı giderek artan tümörlerdir. Artan endoskopik işlemler nedeniyle saptanma sıklıkları da artmıştır (4). Genellikle yavaş büyüyen tümörlerdir ancak nadiren agresif ve metastaz yapma potansiyeli olan lezyonlar da görülebilir.

Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü gastrik nöroendokrin tümörlerin sınıflamasını 2019 yılında güncellemiştir (5) (Tablo 1). Buna göre iyi diferansiye NET'ler düşük (G1) orta (G2) ve yüksek grade'li (G3) olarak sınıflanır. Burada tümörün mitoz sayısı ve Ki-67 indeksi rol oynamaktadır. Yüksek grade'li tümörlerin daha fazla metastaz ve anjiyoinvazyon yapma potansiyeli vardır (Tablo 2).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Meltem Ergün, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 216 578 41 54 E-posta: melergun@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7252-1217

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

Tablo 1. Nöroendokrin tümör DSÖ klasifikasyonu 2019 (5)

Terminoloji	Diferansiasyon	Grade	Mitoz hızı* (mitoz/2 mm ²)	Ki-67 indeks* (yüzde)
NET, G1	İyi diferansiye	Düşük	<2	<3
NET, G2	İyi diferansiye	Orta	2-20	3-20
NET, G3	İyi diferansiye	Yüksek	>20	>20
NEC, small cell type (SCNEC)	Kötü diferansiye	Yüksek	>20	>20
NEC, large cell type (LCNEC)	Kötü diferansiye	Yüksek	>20	>20
MinEN	İyi veya kötü diferansiye	Değişken	Değişken	Değişken

NET: Nöroendokrin tümör, NEC: Nöroendokrin kanser, SCNEC: Küçük hücreli nöroendokrin kanser, LCNEC: Büyük hücreli nöroendokrin kanser, MinEN: Miks nöroendokrin-nöroendokrin neoplazm, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Tablo 2. Gastrik nöroendokrin tümör tipleri (8)

Özellikleri	Tip 1 G-NET	Tip 2 G-NET	Tip 3 G-NET
Sıklığı	%70-%80	%5-%10	%10-%15
Eşlik eden hastalık	Kronik atrofik gastrit	MEN tip 1/ZES	Yok
Cinsiyet	Kadın > erkek	Kadın=erkek	Kadın < erkek
Tümör sayısı	Çok	Çok	Tek
Tümör boyutu	<10 mm	<10 mm	>10 mm
Tümör Yeri	Fundus veya korpus	Fundus veya korpus	Herhangi bir yer
Histoloji	Genellikle NET G1	NET G1/G2	Genellikle NEC G3
İnvazyon derinliği	Mukoza veya submukoza	Mukoza veya submukoza	Herhangi bir katman
Serum gastrin	Yüksek	Yüksek	Normal
Gastrik pH	Yüksek	Düşük	Normal
Metastaz riski	%2-%5	%10-%20	>%50
Prognoz	Çok iyi	İyi	Kötü

G-NET: Gastric nöroendokrin tümör, MEN: Multiple endocrine neoplazi, ZES: Zollinger-Ellison sendromu

Ki-67 Ne Demektir?

Ki-67 hücre bölünmesi sırasında hücre nükleusunda bulunan bir proteindir. Ki-67'nin yüksek olması, hücresel çoğalmanın fazla olduğu anlamına gelir ki aslında bu da mitoz hızı ile korelidir. Sınıflamalarda da Ki-67 ve mitotik indeksin yüksek olduğu durumlarda tümör evresinin arttığı ve prognozun kötüleştiği görülmektedir (6).

Kromogranin Ne Demektir?

Kromogranin enterokromaffin benzeri hücrelerde bulunan bir glikoproteindir. Stoplazmik kromaffin granüllerinde sentezlenir, sekretuar ve non-sekretuar tümörlerde pozitif saptanır. Hastalığın yaygınlığını ve tedavi cevabını monitorize etmek için faydalıdır (7).

Patofizyoloji

Tip 1 NET

Gastrik nöroendokrin tümörlerin %70-80'i bu gruptadır, daha çok kadınlarda görülürler.

Helikobakter piloriye bağlı olarak gelişebilen kronik atrofik gastrit zemininde gastrin salgılayan Enterokromafin benzeri hücrelerde hiperplazi başlar, bunlar giderek nöroendokrin tümöre dönerler. Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir; diabetes mellitus, tiroiditis, primer biliyer siroz vb. Hastaların çoğu asemptomatiktir, ya da dispepsi nedeniyle yapılan endoskopilerde rastlantısal olarak saptanırlar (8,9).

Serumda gastrin seviyesi ve kromogranin A seviyesi tanı ve takipte kullanılır. Ancak bu ölçümler proton pompa inhibitörü tedavisi kesildikten en az 2 hafta sonra

yapılmalıdır. Antiparietal hücre antikorları, anti intrinsik faktör antikorları, B12 vitamini seviyeleri ve tiroid paneli bakılması tip 1 NET’te tanı konulmasını kolaylaştırır. Sonrasında da 6-12 ayda bir takip edilmelidir (10).

Endoskopik olarak orta sertlikte, yuvarlak, multipl, polibe görünümde subsantimetrik veya 1-2 cm çapında lezyonlar olarak görülürler, nadiren subepitelial de olabilirler (2).

Endoskopik ultrasonografi ile incelemede hipo veya izoekoik düzenli sınırlı, lamina propria veya submukozadan kaynaklandığı görülür. Endoskopik ultrasonografi ile ayrıca perilezyoner lenfadenopati olup olmadığı değerlendirilir (11).

Endoskopik olarak polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon veya submukozal diseksiyon teknikleriyle çıkarılırlar. Bu tekniklerle çıkarmanın mümkün olmadığı çok büyük, çok derin (M. Propria invazyonu) veya çok sayıda lezyonu olan hastalarda midenin subtotal rezeksiyonu (Antrektomi vb.) gündeme gelebilir (3).

Endoskopik rezeksiyon veya cerrahi tedavi sonrası ilk 3 yıl 6 ayda bir ve sonra yılda bir endoskopik takip yapılmalıdır. Beş yıllık sürvi %100’e yakındır.

Şekil 1, Şekil 2a-j’de tip 1 NET’li bir hastamızın endoskopi, endoskopik ultrasonografi PET/BT ve patoloji fotoğrafları paylaşılmıştır.

Tip 2 NET

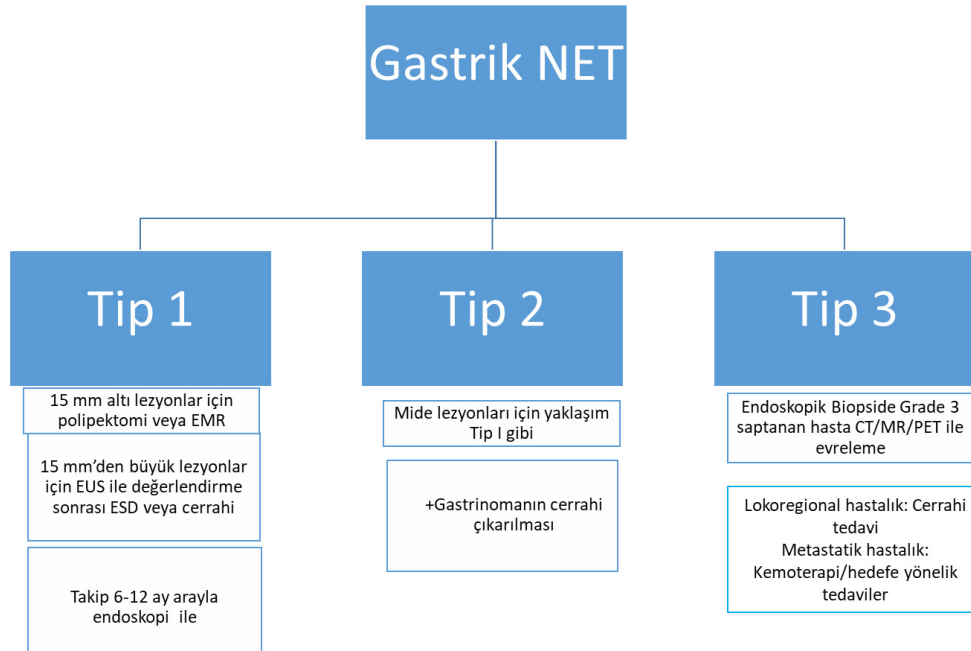
Patofizyolojisi tip 1’den farklıdır, tip 2 NET’lerde hipergastrinemiye sebep olan ikinci bir odak mevcuttur. Gastrinoma duodenum veya pankreasta bulunabilir. Zollinger Ellison sendromu veya MEN sendromu komponenti olarak bulunabilir (12). Hastalarda hipergastrinemi ve hiperasiditeye bağlı olarak peptik ülser ve hatta çoklu peptik ülser görülebilir. Duodenumda karşılıklı yerleşmiş iki ülser görünümüne “kissing ulcers” denmektedir ve bu durum endoskopik olarak tespit edilirse Zollinger Ellison sendromu araştırmayı gerektirir.

Tedavisi gastrinoma odağının cerrahi olarak çıkarılması ve gastrektomidir. Somatostatin analogu oktreotid ile tedavi protokolleri ve olgu serileri mevcuttur. Cerrahi tedavinin riskli olduğu ve uygulanmadığı olgularda bu tedavi alternatifi değerlendirilebilir.

Parathormon, kalsiyum ve gastrin seviyeleri tanı sırasında ve takip esnasında 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir (3). Tip 2 NET’lerde 5 yıllık sürvi %70-90’dır.

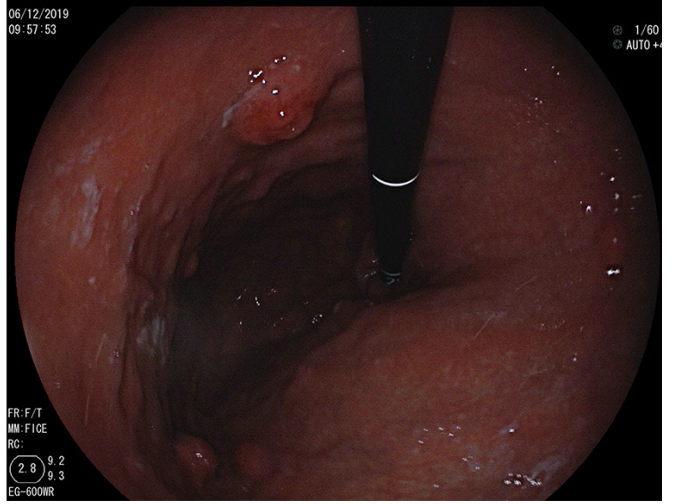
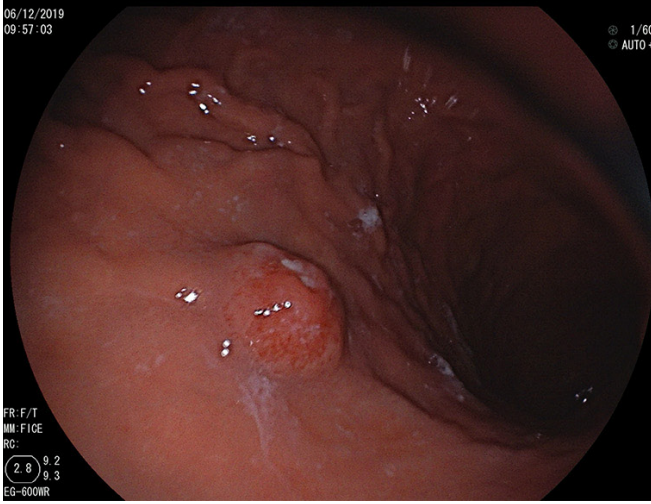
Tip 3 NET

Sporadik görülürler, hipergastrinemi veya hiperasidite bulunmaz. Hastaların bir kısmı asemptomatiktir; ancak dispeptik semptomlar,

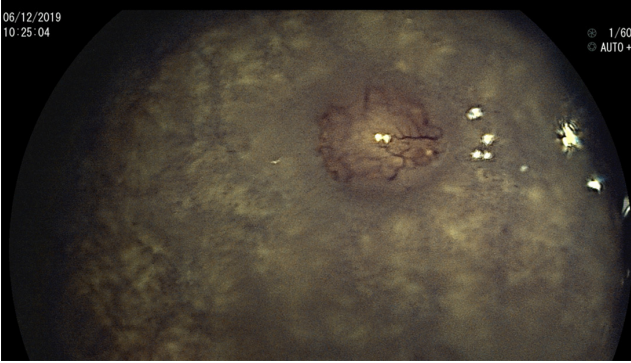


Şekil 1. Gastrik NET, alt gruplara göre tedavi yaklaşımları

EMR: Endoskopik mukozal rezeksiyon, EUS: Endoskopik ultrason, ESD: Endoskopik submukozal diseksiyon



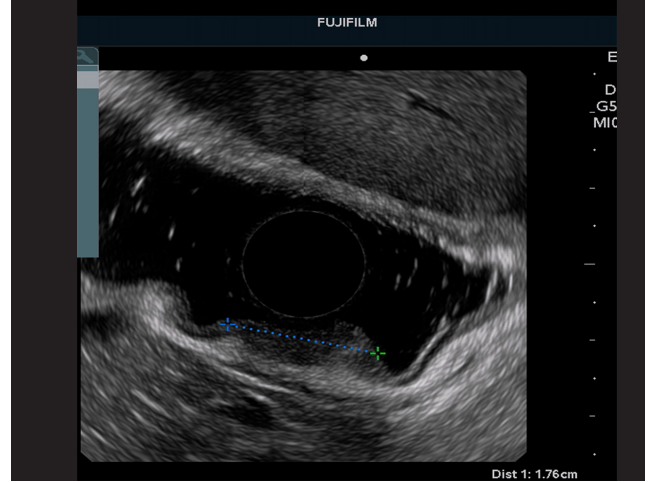
Şekil 2a, b. Mide korpus ve fundusta nöroendokrin tümörler



Şekil 2c. Midedeki nöroendokrin tümörün Narrow Band Imaging tekniğiyle hipervasküler görünümü



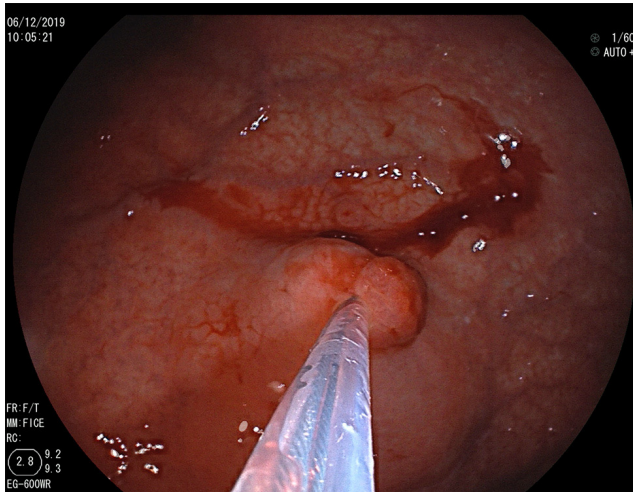
Şekil 2d. Korpusta atrofik gastrit görünümü



Şekil 2e. Lezyonun endoskopik ultrasonografi tekniği ile incelemesinde submukozadan kaynaklandığı ve 1,7 cm çapında olduğu izleniyor

demir eksikliği anemisi ve kilo kaybı şikayetleri ile de başvurabilirler. Lezyon çoğu zaman tek ve büyüktür, diğer tip NET'lerden farklı olarak genellikle muscularis propria'ya invazedir. Angioinvazyon potansiyeli yüksektir ve tanı anında olguların yarısında karaciğer metastazı bulunur. Karsinoid sendrom (ateş basması, çarpıntı, diare) karaciğer metastazı olmuş tip 3 NET'te görülür. Toplam NET olgularının %1'inde klinik prezentasyon karsinoid sendrom şeklindedir.

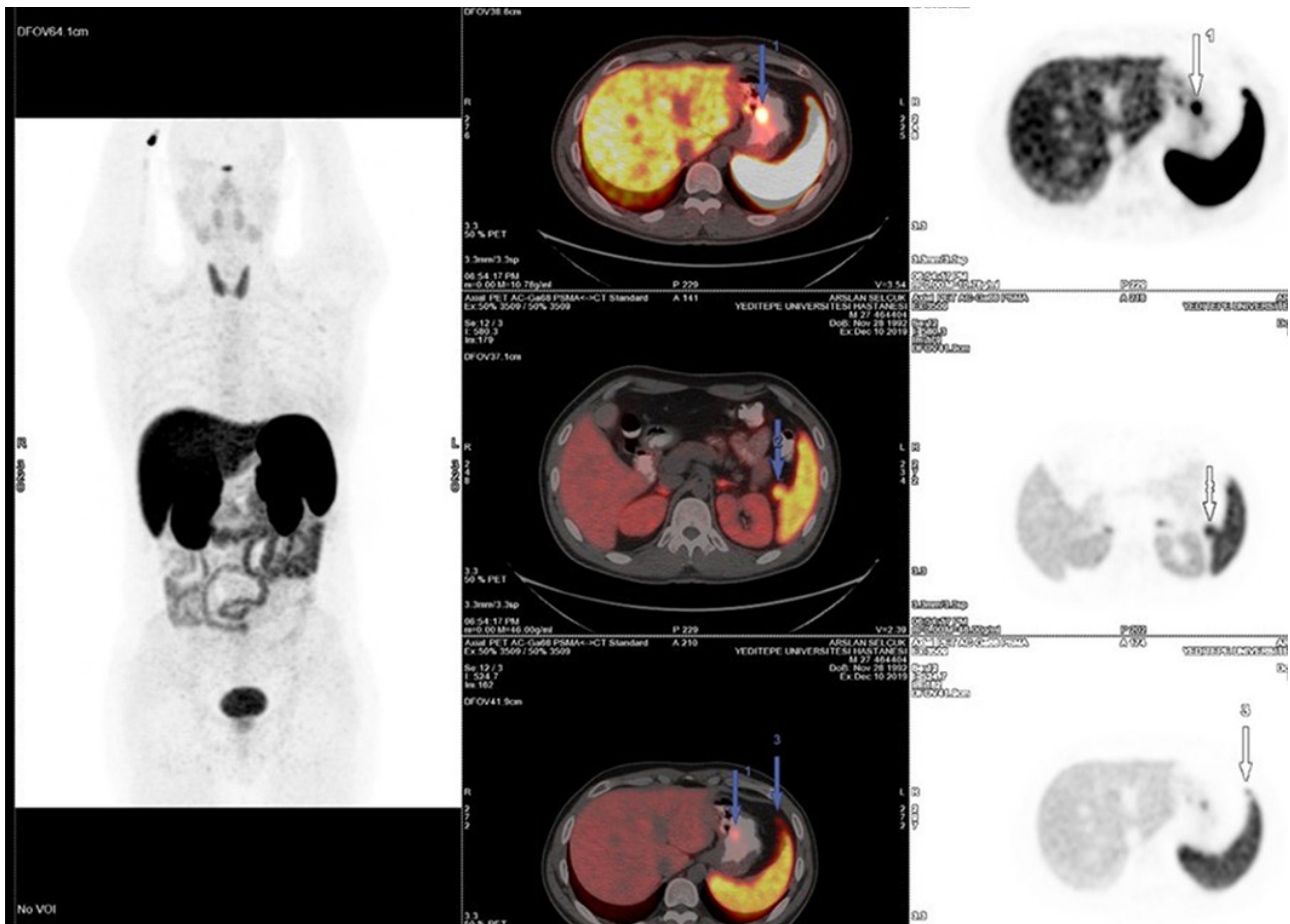
Metastaz yapmamış tip 3 NET'lerin tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Burada total veya subtotal gastrektomi ve lenfadenektomi uygulanır.



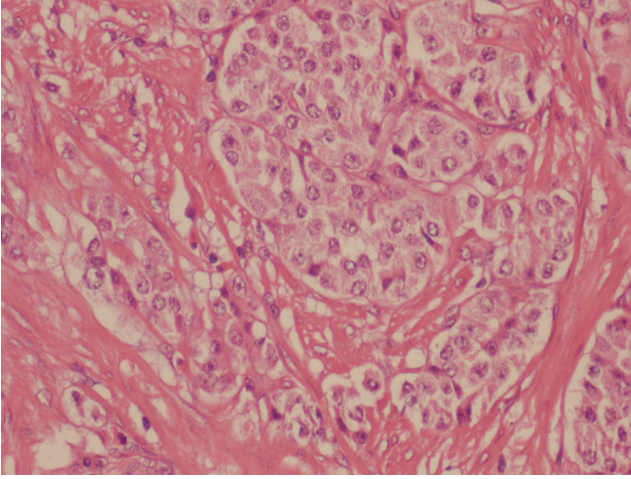
Şekil 2f. Lezyonun polipektomi tekniğiyle çıkarılması



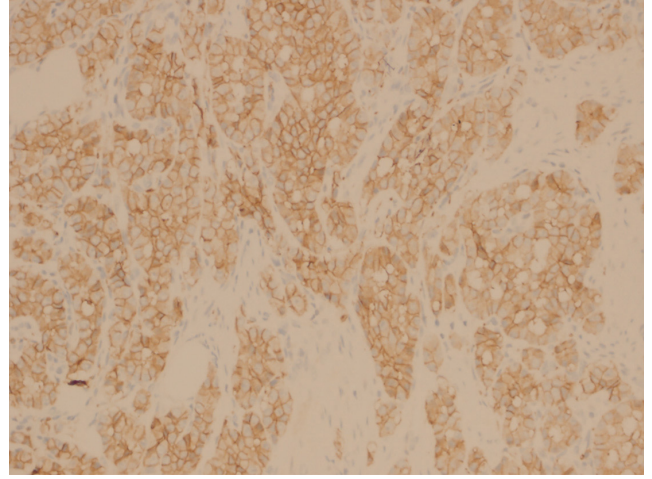
Şekil 2g. Lezyonun çıkarıldıktan sonraki görünümü



Şekil 2h. PET/BT’de mide içinde Ga-68 DOTA tutulumu gösteren lezyonlar
PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi



Şekil 2i. Patolojik inceleme; hematoksilin eosin boyamada, sentral ovoid nükleuslu uniform hücreler bal peteği şeklinde glandüler yapı oluşturmuş



Şekil 2j. Kromogranin boyaması; tümör hücrelerinin kromograninle boyandığı saptanıyor

Metastatik tip 3 NET'lerin tedavisinde octreotid, sistemik kemoterapi (5-fluorouracil ve leucovorin vb.), moleküler hedefe yönelik tedaviler (sorafenib, everolimus vb.), hedefe yönelik radyonüklid tedaviler (indium-DTPA-octreotide, Lutetium-DOTA-Tyr3-octreotide, Yttrium-DOTA-Tyr3-octreotide) multidisipliner onkolojik konseyde hastaya en uygun olanı seçilecek şekilde uygulanır (13).

Tip 3 NET'te ne yazık ki 5 yıllık sürvi %35'in altındadır.

Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Tip 1 NET'lerde endoskopi, tavsiye edilen tanı ve tedavi modalitesidir. 1 cm'den büyük lezyonlarda, lezyonun derinliğini saptamak amacıyla endoskopik ultrasonografi uygulanabilir.

Tip 2 NET'lerde gastrinomanın yerini saptamada endoskopik ultrasonografinin yeri vardır.

BT ve manyetik rezonans inceleme lenf nodu ve uzak organ metastazlarını görüntülemeye yardımcı olabilir.

Somatostatin reseptör sintigrafisi veya Ga-68 işaretli PET/BT'de lezyon ve metastazları görüntülemeye kullanılabilir (13,14). Gastrik nöroendokrin tümörlere tiplere göre tedavi yaklaşımı Şekil 1'de özetlenmiştir.

Sonuç

Gastrik NET'ler giderek daha sık gördüğümüz ve insidansı da artmakta olan tümörlerdir. Genellikle yavaş büyüyen ve prognozu iyi lezyonlar olsalar da; nadiren metastatik ve anjiyoinvazyon yapan tiplerine

de rastlanmaktadır. Tedavide endoskopik rezeksiyon, submukozal diseksiyon; daha büyük lezyonlar için cerrahi rezeksiyon, metastatik lezyonlar için ise somatostatin analogları kullanılmaktadır. Hastalar endoskopik veya cerrahi tedavi sonrası 6-12 ayda bir endoskopi ile takip edilmelidir. İmmünoterapi çalışmaları devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
2. Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K, Takeuchi M, Terai S. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2016;22:6817-6828.
3. Laird AM, Libutti SK. Management of Other Gastric and Duodenal Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2020;29:253-266.
4. 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.
5. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76:182-188.
6. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastrointest Oncol* 2020;12:791-807.
7. Riechelmann RP, Weschenfelder RF, Costa FP, et al. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. *Ecancermedalscience* 2017;11:716.

8. Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Angelousi A, Chatzellis E, Sougioultzis S, Kaltsas G. Gastric Carcinoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47:645-660.
9. Carvão J, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Libânio D. Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract: A Focused Review and Practical Approach for Gastroenterologists. *GE Port J Gastroenterol* 2021;28:336-348.
10. Wang R, Zheng-Pywell R, Chen HA, Bibb JA, Chen H, Rose JB. Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2019;12:1179551419884058.
11. Han J, Chang KJ. Endoscopic Ultrasound-Guided Direct Intervention for Solid Pancreatic Tumors. *Clin Endosc* 2017;50:126-137.
12. Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC, Fusaroli P, Corinaldesi R, Gullo L. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *N Engl J Med* 2000;343:551-554.
13. 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.
14. Gluckman CR, Metz DC. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21:13.



Metastatik Nöroendokrin Tümörlere Onkoloji Gözüyle Yaklaşım

Approach to Metastatic Neuroendocrine Tumors from The Perspective of Oncology

© Selçuk Ergen

Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Nöroendokrin tümörlerin %50'si tanı anında metastatiktir. Metastatik nöroendokrin tümörlerde tedavi tümörün fonksiyonel olup olmamasına ve histolojik derecesine (G1-G3) bağlı olarak değişir. Günümüzde metastatik hastalıkta somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid), interferon, kemoterapi, everolimus, sunitinib ve diğer hedefe yönelik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Bu kanserler tipik olarak düşük tümör mutasyon yükü, düşük programlı ölüm ligand-1 ifadesi ve düşük lenfosit infiltrasyonuna sahip olduğundan, bu neoplazmlarda immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımı sınırlıdır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik nöroendokrin tümör, somatostatin analogları, hedefe yönelik tedaviler

Abstract

Almost 50% of neuroendocrine tumors are metastatic at diagnosis. Treatment in metastatic neuroendocrine tumors depends on whether the tumor is functional or not and its histological grade (G1-G3). Today, there are somatostatin analogs (octreotide, lanreotide), interferon, chemotherapy, everolimus, sunitinib and other targeted therapy options in metastatic disease. The use of immune checkpoint inhibitors in neuroendocrine neoplasms is limited, as these cancers typically have low tumor mutational burden, low apoptosis ligand-1 expression, and low lymphocyte infiltration.

Keywords: Metastatic neuroendocrine tumor, somatostatin analogs, targeted therapies

Giriş

Somatostatin Analogları

İnsan vücudunda 5 tip somatostatin reseptörü (SSR) bulunmaktadır (SSR-1, SSR-2, SSR-3, SSR-4, SSR-5). Nöroendokrin tümörlerin (NET) çoğu SSR-2 reseptörü içermektedir ve SSR-2 iyi farklılaşmış NET'ler için tanı ve tedavide hedef moleküldür. SSR-2 başta olmak üzere diğer SSR'lerini de hedef alacak şekilde somastatin analogları geliştirilmiştir.

Metastatik NET'lerin tedavisinde günümüzde uzun etkili somatostatin analogları kullanılmaktadır. Somatostatin analogları semptom kontrolü sağlayarak hastanın yaşam kalitesini artırır, komplikasyonları önler ve tümör ilerlemesini kontrol altına alarak yaşam süresini uzatır.

Uzun etkili aylık depo formları olan somatostatin analogları (lanreotid 60-90-120 mg ve oktreotid-LAR 30 mg) kullanılır. Antitümör etkinlik için aylık depo formları, karsinoid krizde ise kısa etkili günlük subkütan uygulama ile başlanır.

Somatostatin analogları sadece fonksiyonel değil non-fonksiyonel NET'lerin tedavisinde de kullanılır. CLARINET çalışması uzun etkili bir somatostatin analogu olan Lanreotid'in sadece ileri evre fonksiyonel midgut tümörlerde değil aynı zamanda ileri evre iyi farklılaşmış (Ki-67 indeksi <%10) non-fonksiyonel gastrointestinal NET'lerde ve pankreatik NET'lerde (pNET) de etkili olduğu gösterilmiştir (1).

Somatostatin analogları, metastatik histolojik derece 3 NET'lerde ve az farklılaşmış NET'lerde SSR ifadesi düşük olduğu için önerilmemektedir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğr. Üyesi Dr. Selçuk Ergen, Yeditepe Üniversitesi Koşuyolu Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: dr.selcukergen@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5109-5511

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

İnterferon

İmmünomodülatör olarak bilinen interferonun (IFN) somatostatin analoglarına yakın semptom kontrolü olmasına rağmen yavaş etkinlik göstermesi ve toksisite nedeniyle NET'lerde kullanımı sınırlıdır (2).

Kemoterapi

Gastrointestinal kökenli nöroendokrin tümörlerde (GI-NET) kemoterapinin etkinliği metastatik grade 3 NET'lerde, büyük ve küçük hücreli NEK'lerde etkinliği yüksektir. Bu grup hastalarda onkoloji pratiklerinde sisplatin-etoposid kombine rejimi tercih edilmektedir.

Metastatik veya opere edilemeyen düşük ve orta dereceli pNET'lerde geçmişte streptozosin tek ajan olarak veya 5-Fluorourasil, doksorubisin ile kombine olarak tercih edilirdi. Günümüzde bu grup hastada temozolamid ve kapesitabin kombine tedavisi tercih edilmektedir (3). Oksaliplatin, irinotekan ve 5-Fluorourasil kombine tedavileri ileri evre pNET'lerde kurtarma tedavisinde kullanılabilirler (2).

Everolimus

Everolimus bir serin/treonin protein kinazı olan ve hücrel çoğalma, damarlanma, sağkalımda rol oynayan sinyal ileti yollarının fonksiyonunu kontrol eden mTOR'u (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) inhibe ederek etkinliğini gösteren anti-neoplastik bir ajandır.

Faz-3 RADIANT-2 çalışmasında ileri evre GI-NET ve pNET'li hastalarda karsinoid sendrom semptomları olan ve oktreotid tedavisi alan, son 6 ayda hastalık ilerlemesi bulguları olan hastalar oktreotide ek olarak everolimus 10 mg veya plasebo koluna randomize edilmiştir. Hastalık ilerlemesine kadar geçen sağkalım süresi everolimus kolunda 16,4 ay, plasebo kolunda 11,3 ay olarak bulunmuştur (4).

RADIANT-3 randomize, plasebo kontrollü, çift kör, faz-3 çalışmada kemoterapi sonrası progrese hastalara everolimus veya plasebo verilmiştir. Everolimus ile hastalık ilerlemesine kadar geçen sağkalım süresi 11,4 ay, plasebo ile 4,6 ay bulunmuştur (5). Daha sonra yapılan RADIANT-4 çalışmasında everolimus'un ileri evre akciğer NET ve non-fonksiyonel GI-NET'lerde yararı gösterilmiştir (6).

Günümüzde everolimus GI-NET, pNET ve akciğer NET'te Ki-67 indeksi %20 ve altı olan metastatik hastalıkta kullanılabilir. Başlıca yan etkileri stomatit, deri döküntüsü, intertisyel pnömonit, hiperglisemi, hiperlipidemi, trombositopeni ve anemidir.

Sunitinib

NET'ler vasküler tümörlerdir ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) pNET'te gerekli olan tümör damarlanmasının temel aracıdır. Sunitinib oral alınan çok hedefli tirozin kinaz inhibisyonu yapan bir ajandır ve damarlanmayı azaltma etkinliği VEGFR-2 ve platelet-kaynaklı büyüme faktörü reseptörü'nün (PDGFR) inhibisyonundan ileri gelir. Faz-3 bir randomize çalışmada ileri evre iyi diferansiye Ki-67 %5 ve altında olan pNET'te günlük sürekli Sunitinib 37,5 mg kullanımı plasebo ile karşılaştırılmıştır. Plaseboda hastalık ilerlemesi olmaksızın sağkalım 5,5 ay iken Sunitinib kolunda hastalık ilerlemesi olmaksızın sağkalım 11,1 ay olarak bulunmuştur. Objektif yanıt oranı %9,3 olarak bulunmuştur (7). 2011 yılında Avrupa ve ABD'de ilerlemiş iyi farklılaşmış pNET tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Hipertansiyon, kanama, deri döküntüsü, el-ayak sendromu, diyare ve stomatit başlıca yan etkileridir.

Diğer Tirozin Kinaz İnhibitörleri Pazopanib, Kabozantinib ve Lenvatinib

İleri evre pankreas dışı NET'li 171 hastayı içeren randomize bir faz-2 çalışma olan Alliance A021202, plaseboya karşı pazopanib ile hastaliksız sağkalımda iyileşme olduğu gösterilmiştir. Pazopanib alan hastalarda (n=97) ortalama hastaliksız sağkalım 11,6 ay iken, plasebo alanlarda 8,5 ay olarak tespit edildi. Bu, VEGF yolunun iyi farklılaşmış pankreas dışı NET tedavisi için geçerli bir hedef olduğunu öne süren ilk randomize çalışma özelliği taşımaktadır (8).

Faz-2 talent çalışmasında daha önce somatostatin analogu almış ve ilerleme göstermiş ileri evre derece 1/2 pankreatik ve gastrointestinal NET'lerde lenvatinib ile 15,7 aylık bir hastaliksız sağkalıma ulaşılmıştır (9).

Nintedanib, NET'lerde yüksek oranda eksprese edilen fibroblast büyüme faktörü reseptörü üzerinde inhibitör etkileri olan oral tümör damarlanmasını engelleyen bir ajandır. Nintedanib'in pankreas dışı NET'leri olan hastalarda etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada somatostatin analogu alan derece 1 veya 2 pankreas dışı ileri evre NET'lerde tedaviye Nintedanib'in eklenmesi ile ortalama hastalık olmaksızın sağkalım 11 ay ve genel sağkalım sırasıyla 32,7 ay olarak tespit edildi. Nintedanib iyi tolere edilmiş ve yaşam kalitesinde bozulmayı geciktirmiştir (10).

Bevacizumab

VEGF'yi hedef alan bir monoklonal antikor olan Bevacizumab ile ileri evre gastrointestinal sistem ve

akciğer NET'lerde yapılan büyük bir randomize çalışmada bevacizumab ve oktreotid kombinasyonu okretotid ve IFN tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Bevacizumab ve oktreotid ile tedavi edilen hastalarda radyolojik yanıtların daha iyi olduğu bulunmuş (%12'ye karşı %4), ancak ortalama hastalıklı sağkalım farkı tespit edilmemiştir (16,6'ya karşı 15,4 ay). Bu nedenle GI-NET'lerin tedavisinde oktreotid ile kombinasyon halinde bevacizumabın rolü henüz net değildir (11).

İmmünoterapi

Günlük onkoloji pratiğimizde birçok ileri evre kanserde kullanılan immün kontrol noktası inhibitörlerinin NET'lerle ilgili pozitif sonuçları ilk olarak ileri evre küçük hücreli akciğer kanserlerinde bildirilmiş ve atezolizumab bu endikasyonda onay almıştır (12). Bu kanserler tipik olarak düşük tümör mutasyon yükü, düşük programlı ölüm ligandı-1 (PD-L1) ifadesi ve düşük lenfosit infiltrasyonuna sahip olduğundan, nöroendokrin neoplazmlarda immün kontrol noktası blokajının kullanımı sınırlıdır. Çalışmalarda hem PD-L1 hem de CTLA-4 (sitotoksik T-lenfosit-ilişkili antijen-4) hedeflenerek çift blokaj ile NET'lerdeki bu doğal içsel direnç aşılma çalışılmıştır.

Geçen yıl yapılan DARTSWOG-1609 faz-2 çalışmasında 32 hastayı kapsayan (18 hasta yüksek dereceli NET, 14 hasta orta ve düşük dereceli NET) pankreas dışı ileri evre NET hastalara kombine ipilimumab ve nivolumab (çift immün kontrol noktası blokajı) tedavisi verilmiş genel yanıt oranı %25 iken, yüksek dereceli NET'te yanıt oranı %44 tespit edilmiştir. Düşük ve orta dereceli NET'lerde yanıt alınamamıştır (13).

İmmün kontrol noktası inhibitörleri düşük ve orta dereceli NET'lerde etkinliği olmamasına karşın yüksek dereceli NET'lerde standart kemoterapi tedavisi sonrası kullanılabilir.

DUNE (GETNE-1601) faz-2 çalışmasında durvalumab ve tremelimumab kombinasyonu standart tedaviler sonrası ilerleme gösteren gastroenteropankreatik NET'lerde (GEPNET) ve akciğer kökenli NET'lerde sadece yüksek dereceli olanlarda sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (14).

Metastatik NET'lerin tedavisinde Nükleer Tıp, Onkoloji, Cerrahi ve Patoloji kliniklerinin yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Somatostatin analogları, ilerlemiş gastrointestinal NET'ler ile bağlantılı semptomların kontrolünde etkin olduğu kadar, tümör büyümesini de kontrol

ettiği gösterilmiştir. Bu tedavilerin yanı sıra tümör damarlanmasını inhibe eden tirozin kinaz inhibitörleri, hücrel çoğalma ve damarlanma ile ilgili sinyal yollarını bloke eden mTOR inhibitörleri ve yüksek dereceli tümörlerde kemoterapi tedavisi seçenekleri metastatik NET'lerde günümüz onkoloji pratiğinin temelini oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-233.
2. Yalçın Ş. Her yönüyle Nöroendokrin Tümörler. Türkiye Klinikleri Yayınevi: 2020.
3. Ramirez RA, Beyer DT, Chauhan A, Boudreaux JP, Wang YZ, Woltering EA. The Role of Capecitabine/Temozolomide in Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Oncologist* 2016;21:671-675.
4. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378:2005-2012.
5. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
6. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:968-977.
7. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
8. Emily K. Bergsland, Michelle R. Mahoney Prospective randomized phase II trial of pazopanib versus placebo in patients with progressive carcinoid tumors (CARC) (Alliance A021202). *Journal of Clinical Oncology* 37 no May 20, 2019, 4005.
9. Capdevila J, Fazio N, Lopez C, et al. Lenvatinib in Patients With Advanced Grade 1/2 Pancreatic and Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Results of the Phase II TALENT Trial (GETNE1509). *J Clin Oncol* 2021;39:2304-2312.
10. Iyer RV, Konda B, Fountzilias C, et al. Multicenter phase 2 trial of nintedanib in advanced nonpancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2020;126:3689-3697.
11. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol* 2017;35:1695-1703.

12. Horn L, Mansfield AS, Szcęsna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-2229.
13. Patel SP, Othus M, Chae YK, et al. A Phase II Basket Trial of Dual Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Blockade in Rare Tumors (DART SWOG 1609) in Patients with Nonpancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 2020;26:2290-2296.
14. Capdevila J, Teule A, Lopez C, et al. 1157O - A multi-cohort phase II study of durvalumab plus tremelimumab for the treatment of patients (pts) with advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) of gastroenteropancreatic or lung origin: The DUNE trial (GETNE 1601). *Annals of Oncology* 2020;31:S711-S724.



G3 Nöroendokrin Tümörlere Yaklaşım

Approach to G3 Neuroendocrine Tumors

Hande Turna

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

G3 nöroendokrin tümörler (G3 NET) Ki-67 oranı %20'den fazla ve mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanında 20'den fazla olan ama nöroendokrin karsinomlardan (NEK) farklı olarak iyi diferansiye tümör morfolojisine sahip bir gruptur. Prognozları G2 NET'ten daha kötü NEK'lerden daha iyidir. Bu derlemede G3 NET'lerin özellikleri ve tedavi yaklaşımları özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, grad 3, nöroendokrin karsinom

Abstract

G3 neuroendocrine tumors (G3 NET) have >20% Ki-67 index and >20 mitoses/10 high-power field but have well-differentiated tumor morphology compared to neuroendocrine carcinomas. They have poor prognosis compared to G2 tumors but have better prognosis than G3 carcinomas. In this review characteristics and clinical approach to G3 NET is summarized.

Keywords: Neuroendocrine tumor, grade 3, neuroendocrine carcinoma

Giriş

Nöroendokrin tümörler biyolojik davranışları, prognozları ve tedavi yanıtları çok değişken olabilen bir tümör grubudur. Bu geniş spektrumun bir ucunda metastatik evrede dahi çok yavaş ve kronik bir hastalık seyri izleyen iyi diferansiye nöroendokrin tümörler; bir diğer ucunda ise tedavi edilmez ise sağkalımı aylar hatta günler ile sınırlı olabilen nöroendokrin karsinomlar (NEK) yer alır. İyi diferansiye nöroendokrin tümörlerde biyolojik ajanlar, okreotid analogları radyonüklid yöntemler gibi çeşitli tedavi seçenekleri kullanılabilirken; NEK'lerde tedavi kemoterapi ilaçları ile sınırlı kalabilmektedir (1,2).

Nöroendokrin tümörler Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasında mitoz ve Ki-67 oranlarına göre 3 gruba ayrılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması nöroendokrin tümörlerin prognoz ve tedavi yanıtları açısından embriyolojik kökenleri ve yerleşim yerlerine göre yapılan önceki sınıflama çeşitlerine göre daha kullanışlı bir sınıflamadır (Tablo 1) (1,3).

G3 nöroendokrin neoplaziler tüm nöroendokrin neoplazilerin %18'ini oluşturmaktadır. G3 olan tümörlerin %18'i iyi diferansiye morfolojik özelliği olan tümörler %79'u ise az diferansiye karsinomlardır.

G3 Nöroendokrin tümörler (G3 NET) NEK'lere göre daha genç olgularda görülen ve daha yüksek oranda fonksiyonel özelliği olan tümörlerdir (G3 NET'lerin %14'ü NEK'ların %3'ü) (1,2).

G3 nöroendokrin tümörler (G3 NET) Ki-67 indeksleri %20'den, mitoz sayıları ise 10 büyük büyütme alanında 20'den fazla olan ama morfolojik olarak iyi diferansiye özelliklere sahip tümörlerdir. G3 NET prognoz ve tedavi yanıtları açısından iyi diferansiye G1, G2 nöroendokrin tümörler ile NEK'ler arasında ara bir gruptur. G3 NET'ler NEK'lere göre daha iyi ama G2 NET'lere göre daha kötü bir prognoza sahiptir (1,2,4). G2 ve G3 NET olgularının sağkalım oranları birbirine yakinken (ortanca 68-54 ay), NEK olgularının sağkalımları oldukça düşüktür (ortanca 11 ay) (1).

G3 nöroendokrin tümörlerde Ki-67 oranı çoğunlukla %20-50 arasında ve medyan %30 iken NEK'lerde %100 kadar yüksek ve medyan %80 olabilmektedir (1).

G3 NET'lerin en sık yerleşim yeri pankreas, mide ve kolon/rektumdur. NEK'lerle, G3 NET'lerin morfolojik ve moleküler özellikleri de farklılık göstermektedir. G3 NET'lerde immünohistokimyasal olarak kromogranin A boyanma oranı %91-100 iken NEK'lerde bu oran %75-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Hande Turna, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: hande.turna@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0558-9371

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

Tablo 1. 2019 Dünya Sağlık Örgütü nöroendokrin tümör sınıflaması

İyi diferansiye nöroendokrin tümörler (NET)	Ki-67 (%)	Mitoz (10 büyük büyütme alanında)
G1 nöroendokrin tümör	<3	2
G2 nöroendokrin tümör	3-20	2-20
G3 nöroendokrin tümör	>20	>20
Az diferansiye nöroendokrin karsinom (NEK)		
Küçük hücreli tip	>20	>20
Büyük hücreli tip		
Miks nöroendokrin ve nöroendokrin olmayan tümörler MINEN	İyi veya az diferansiye	

89'dur. Pankreatik NEK'lerde sık görülen TP53 ve Rb gen değişiklikleri G3 nöroendokrin tümörlerde çok nadiren görülür. Buna karşın pankreatik G3 nöroendokrin tümörlerde ise *DAXX*, *ATRX* ve *MEN-1* genlerinde ve PI3K/mTOR sinyal ileti yolağında yer alan PTEN, DEPDEC5 ve PIK3CA moleküllerinde mutasyonlar görülebilir (1,2,4).

G1 ve G2 NET'lerde 18 FDG tutulumu görülmezken NEK'lerde ve G3 NET tümörlerde 18 FDG pozitron emisyon tomografisi kullanılabilir. NEK'lerde 18 FDG tutulumu ön planda iken G3 NET'lerde Ga-68 Okreotid tutulumu (%87-92) görülebilir. Yüksek dereceli bir nöroendokrin neoplazide somatostatin reseptör ekspresyonu veya biyolojik amin salgılayan fonksiyonel bir tümör olması NEK dan çok G3 NET olduğunu düşündürür (1,2).

Tedavi Yaklaşımları

Cerrahi Tedavi

Metastatik olmayan nöroendokrin tümörlerde veya gastrointestinal NEK'lerde cerrahi tedavi en küratif tedavi şeklidir. İyi diferansiye nöroendokrin tümörlerde adjuvan tedavi önerilmezken NEK'ler için cerrahi sonrası adjuvan platin bazlı kemoterapi önerilmektedir. Prognozları G2 NET'lerden kötü olan G3 NET'ler için adjuvan tedavi uygulanması önerilebilir. Metastatik G3 NET'lerde cerrahinin standart bir yeri yoktur. G1, G2 NET'lerde debulking cerrahisi seçilmiş olgularda gündeme gelebilirken G3 NET'lerde bu yaklaşımın yararı gösterilememiştir (1,2,4).

Somatostatin Analogları

İyi diferansiye nöroendokrin tümörlerinin tedavisinde somatostatin analoglarının antiproliferatif ve fonksiyonel olan tümörlerde hormon ve biyolojik amin salınımını azaltıcı etkileri gösterilmiştir. Somatostatin analoglarının etkinliğini gösteren PROMID ve CLARINET çalışmaları G1 ve G2 NET'lerde yapılmıştır. G3 tümörlerde somatostatin analoglarının etkisini gösteren randomize bir çalışma

yoktur. Somatostatin reseptör ekspresyonu gösteren ve fonksiyonel hormonal salınımı olan G3 NET'lerde somatostatin analoglarının etkileri yakından izlenerek kullanılabilir (1,2,4,5,6).

Kemoterapi

Pankreatik NET'ler bağırsak kaynaklı NET'lere göre kemoterapi duyarlılığı daha fazla olan tümörlerdir. Pankreatik G1 ve G2 tümörlerde Streptozotodin-doksorubisin ve streptozotodin 5-FU ve 5-FU Dakarbazin ve Bevasizumabın 5-FU-Streptozotodine eklendiği kemoterapiler kullanılmıştır. Temozolamide-Kapesitabine (CAPTEM) rejimi ise son dönemde kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilen kombinasyon olmuştur. (1,2,4,7,8,9,10,11,12).

İkinci basamakta ise kolorektal ve gastrointestinal tümörlerin tedavisinde kullanılan FOLFIRI, XELOX GEMOX gibi rejimler kullanılabilir. Bu kemoterapi rejimleri G3 NET'lerin tedavisinde de kullanılabilir (12,13,13,14,15).

NEK'lerde ise birinci basamak tedavide küçük hücreli akciğer karsinomunun tedavisinde kullanılan platin-etoposid kombinasyonu tercih edilen kombinasyondur. İkinci basamakta ise FOLFOX FOLFIRI ve CAPTEM kullanılabilir. Platin bazlı kemoterapiler Ki-67 oranı >%55 olan tümörlerde daha etkin iken G3 NET'lerde ve Ki-67 oranlarının <%55 olan olgularda etkinliği sınırlı kalabilmektedir. G3 NET'lerde G1, G2 tümörlerde kullanılan CAPTEM, bevasizumab ve kemoterapi kombinasyonları tercih edilen kemoterapi rejimleri olabilir (1,2,4,9,10,11,12,16).

Hedef Tedaviler

Pankreatik G1 ve G2 NET'lerin ikinci basamak tedavisinde mTOR inhibitörü everolimus ve sunitinibin etkinliği faz III randomize çalışmalarla gösterilmiştir. Everolimusun pankreas dışı NET'lerde etkinliği RADIANT 4 çalışması ile, BETTER çalışmasında ise bevasizumabın

kemoterapiye eklenmesinin pankreas dışı NET'lerde etkin olabileceği gösterilmiştir. Sunitinib ve everolimusun sınırlı sayıdaki olguyu içeren çalışmalarda G3 NET'lerde yararlı olabileceği görülmüştür (1,2,4,9,17,18,19,20,21).

Radionüklid Tedaviler

Lutetium-177 (Lu-177) Dotatate tedavisi faz III çalışmada iyi diferansiye NET'lerde plasebo ve okreotid analogları ile kıyaslandığında progresyonsuz sağkalım avantajı gösteren bir tedavi olmuştur. G3 NET'ler NEK'lere kıyasla daha fazla oranda okreotid reseptörü ekspres eden tümörlerdir. Somatostatin reseptör ekspresyonu gösteren ve Ki-67 oranları %55'ten küçük olan G3 NET ve NEK olgularında Lu-177 (Lu-177) Dotatate tedavisinin etkinliğini gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda %31-41 cevap oranları ve %68-78 hastalık kontrol oranları saptanmıştır (1,2,4,22,23,24,25).

İmmünoterapi

İmmün sistemin kontrol noktası inhibitörleri melanom, akciğer kanseri, baş boyun, mesane gastroözofagial bileşke tümörleri gibi birçok farklı tümörde birinci ve ikinci basamak tedavilerde etkinliğini göstermiş ve kılavuzlarda yerini almış tedavilerdir. İyi diferansiye ve orta derecede diferansiye NET'lerde anti PD1 tedavinin etkinliği gösterilememiştir. Anti PDL1 ve PD1 moleküller olan avelumab ve pembrolizumab ise derinin yüksek dereceli bir nöroendokrin tümörü olan merkel hücreli karsinomda etkinliği gösterilmiştir. Anti- CTLA-4 ve PD1 kombinasyon tedavisinin G3 NET'lerde etkinliği DART basket çalışmasında gösterilmiştir. G3 NET ve NEK'lerde anti-PD1 ve PDL1 tedavilerin etkinliğini araştıran faz II çalışmalar sürmektedir. İmmün sistemin kontrol noktası inhibitörlerinin G3 NET ve NEK'lerde veya mikrosatelite instabilitesi yüksek nöroendokrin tümörlerde etkin bir tedavi yöntemi olabileceği görülmüştür (1,2,4,26,27,28,29).

Sonuç

G3 Nöroendokrin tümörler prognoz ve biyolojik davranış açısından G2 NET ve NEK arasında yer alan ara bir gruptur. İyi diferansiye NET tedavisinde kullanılan hedef tedaviler, radyonüklid tedaviler ve kemoterapi tedavisinden yarar görebilmektedir. NEK tedavisinde kullanılan platin bazlı kemoterapilerden daha fazla ölçüde CAPTEM ve bevasizumab -kemoterapi kombinasyonlarının etkin olabileceği gösterilmiştir. G1ve G2 NET'lerde immün sistemin kontrol noktası inhibitörleri çok etkin bulunmaz iken G3NET'lerin immünoterapiden

yarar gördüğü gösterilmiştir. G3 NET'lerde immün sistemin kontrol noktası inhibitörlerinin çalışmaları sürmektedir.

Kaynaklar

1. Pellat A, Coriat R. Well Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors of the Digestive Tract: A Narrative Review. J Clin Med 2020;9:1677.
2. Sonbol MB, Halfdanarson TR. Management of Well-Differentiated High-Grade (G3) Neuroendocrine Tumors. Curr Treat Options Oncol 2019;20:74.
3. Rinke A, Gress TM. Neuroendocrine Cancer, Therapeutic Strategies in G3 Cancers. Digestion 2017;95:109-114.
4. Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. Visc Med 2017;33:324-330.
5. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 2009;27:4656-4663.
6. Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2014;371:224-233.
7. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med 1992;326:519-523.
8. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, et al. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. Cancer 1998;83:372-378.
9. Ducreux M, Dahan L, Smith D, et al. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. Eur J Cancer 2014;50:3098-3106.
10. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. Cancer 2011;117:268-275.
11. Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri H, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced tumors: A trial of the ECOG- pancreatic neuroendocrine ACRIN Cancer Research Group (E2211). JCO 2018;36:4004.
12. Rogowski W, Wachuła E, Gorzelak A, et al. Capecitabine and temozolomide combination for treatment of high-grade, well-differentiated neuroendocrine tumour and poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma - retrospective analysis. Endokrynol Pol 2019;70:313-317.

13. Brixi-Benmansour H, Jouve JL, Mitry E, et al. Phase II study of first-line FOLFIRI for progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma. *Dig Liver Dis* 2011;43:912-916.
14. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:637-642.
15. Dussol AS, Joly MO, Vercherat C, et al. Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice. *Cancer* 2015;121:3428-3434.
16. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24:152-160.
17. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
18. Fonseca PJ, Uriol E, Galván JA, et al. Prolonged clinical benefit of everolimus therapy in the management of high-grade pancreatic neuroendocrine carcinoma. *Case Rep Oncol* 2013;6:441-449.
19. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
20. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol* 2017;28:339-343.
21. Pellat A, Dreyer C, Couffignal C, et al. Clinical and Biomarker Evaluations of Sunitinib in Patients with Grade 3 Digestive Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2018;107:24-31.
22. 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.
23. Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study. *Endocr Relat Cancer* 2019;26:227-239.
24. Nicolini S, Severi S, Ianniello A, et al. Investigation of receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE in patients with GEP-NEN and a high Ki-67 proliferation index. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:923-930.
25. Thang SP, Lung MS, Kong G, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN) - a single-institution retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:262-277.
26. Strosberg J, Mizuno N, Doi T, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Neuroendocrine Tumors: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Clin Cancer Res* 2020;26:2124-2130.
27. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180077.
28. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2016;374:2542-2552.
29. Patel SP. A phase II basket trial of dual anti- CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART) S1609: the neuroendocrine cohort. 2019. Presented at the 2019 Annual Conference of the American Association for Cancer Research (AACR) in Atlanta, Georgia, USA, 2019.



Nöroendokrin Tümörlerin Radyolojik Görüntülemesi

Radiological Imaging of Neuroendocrine Tumors

Ömer Yıldız, Hatem Hakan Selçuk

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Nöroendokrin tümörler, çeşitli klinik ve görüntüleme bulguları olan ve tanısında son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilen heterojen bir neoplazma grubudur. Öte yandan halen önemli bir kısmı metastaz yaptıktan sonra teşhis edilmektedir. Bununla birlikte bu durum küratif tedavi için çoğu zaman engel teşkil etmemektedir. Tümör yükü değerlendirmesi genellikle bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ultrason ve somatostatin reseptör bazlı görüntüleme dahil olmak üzere çoklu görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasını gerektirir. Doğru evreleme, tedavi planlamasında en önemli faktördür. Bu sebeple tanı, evreleme, tedavi planı ve takip için doğru yapılmış görüntüleme vazgeçilmez basamaklardan biridir. Bu hastalarda tümör yükünü doğru bir şekilde değerlendirmek ve izlemek için çeşitli görüntüleme teknikleri geliştirilmiş ve optimize edilmiştir. Bunun için geliştirilen ve temel olarak iki sınıfta ele alınan morfolojik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri çoğu zaman kombine şekilde kullanılmaktadır. Bu yazıda nöroendokrin tümörlerin tanısında kullanılan güncel radyolojik görüntüleme yöntemleri ve bulguları gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, radyolojik görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans

Abstract

Neuroendocrine tumors are a heterogeneous group of neoplasms with various clinical and imaging findings and there has been significant developments in diagnosis in recent years. On the other hand, a significant number of patients are still diagnosed after metastasis. However, this situation often does not constitute an obstacle for curative treatment. Tumor burden assessment usually requires the use of multiple imaging modalities, including computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound, and somatostatin receptor-based imaging. Accurate staging is the most important factor in treatment planning. For this reason, accurate imaging is one of the indispensable steps for diagnosis, staging, treatment plan and follow-up. Various imaging techniques have been developed and optimized to accurately assess tumor burden in these patients. Morphological and functional imaging methods, which are basically considered in two classes, developed for this purpose and are often used in combination. In this article, current radiological imaging methods and findings used in the diagnosis of neuroendocrine tumors will be reviewed.

Keywords: Neuroendocrin tumor, radiologic imaging, computerized tomography, magnetic resonance

Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET'ler), deri, akciğer, hepatobiliyer sistem, ürogenital sistem, tiroid ve gastrointestinal sistemde ve daha az sıklıkla otonom sinir sisteminde bulunan 17 farklı hücre tipinden oluşan yaygın nöroendokrin sistemden kaynaklanır (1). Son 40 yılda insidanslarında önemli bir artış bildirilmiştir, şu anda yılda 100.000 kişi başına 3,0-5,2 olgu olarak tahmin

edilmektedir ve prevalansı yılda 100.000 kişi başına 35 olgu olarak hesaplanmıştır (2). Bu tümörler yukarıda bahsedilen dokuların herhangi birinde ortaya çıkabilse de, en yaygın birincil bölgeler akciğer, rektum ve ince bağırsaktır (2). Bu sistemin fonksiyonel neoplazmaları, çeşitli farmakolojik olarak aktif maddeleri sentezleme ve salgılama yeteneği veren endokrin diferansiyasyona sahip olup (3) ishal veya kızarma gibi semptomlara neden olabilen ve hastalığın biyolojik belirteçleri olarak hizmet

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Ömer Yıldız, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: yildiz_omer@outlook.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4774-9281

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

eden hormonları salgılama eğilimindedirler. Daha yaygın olarak karşımıza çıkan non-fonksiyonel tümörler sıklıkla lokal olarak ilerlemiş hastalık (bağırsak tıkanıklığı, kitle etkisi vs.) veya metastatik hastalık (özellikle karaciğere) şeklinde karşımıza çıkmaktadır (4).

Gastroenteropankreatik NET'lerin %25 kadarı multipl endokrin neoplazi (MEN-1-Wermer sendromu), nörofibromatoz tip 1 (NF tip 1-Von Recklinghausen hastalığı), Von Hippel-Lindau hastalığı ve tüberoskleroz kompleksi gibi karmaşık genetik sendromlarla ilişkilidir (5). MEN-1'de pankreas NET'leri hastaların %25-75'inde (çoğunlukla non-fonksiyonel ve gastrinomalar) bulunur ve en sık ölüm nedenidir (6,7). Öte yandan, Von Hippel-Lindau hastalığına eşlik eden NET'ler tipik olarak benign karakterdedir (genellikle non-fonksiyonel). NF tip 1 ve tüberoskleroz komplekslerinde ise NET'ler nadirdir (%1) ve önemli bir klinik özellik olarak kabul edilmez. Bununla birlikte mevcut olduğunda, NF tip 1'li hastalarda somatostatinomaların %30 kadarında metastatik hastalık bulunur (5,6). Akciğer karsinoid tümörleri ise tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır ve genellikle tipik ve atipik olarak ayrılır. Tipik akciğer karsinoidleri biraz daha genç hastalarda (ortalama 45 yaş) ortaya çıkar (8). Bu tümörler genellikle iyi diferansiye NET'ler olup yavaş klinik seyir gösterir. Bunun dışında akciğer karsinoidleri sıklıkla endobronşiyal yerleşimli olup bronş tıkanıklığına bağlı olarak öksürük, hemoptizi veya pnömoni gibi bulgularla prezente olurlar (9).

Genellikle yavaş büyümeye meyilli ve çok yönlü semptom verebilen doğalarına karşın, hastaların önemli bir kısmında tanı anında metastatik hastalık bulunabilmektedir (%45,3-71,9) (10,11,12). Tümörün tipi, derecesi, fonksiyonel durumu ve hastalar arasındaki tümör yükü gibi önemli farklılıklar nedeniyle hastalık prezentasyonu ve dolayısıyla görüntüleme bulguları ve endikasyonları çeşitlilik göstermektedir. NET görüntülemesi için mevcut literatür iki ana kategori etrafında şekillenmekte olup sıklıkla kombinasyon halinde kullanılır: morfolojik/anatomik ve moleküler/fonksiyonel görüntüleme. Morfolojik görüntüleme, anormal yapıları (neoplazik oluşumlar vb.) normal organlardan ayırt edebilmek için hedef dokunun özelliklerindeki farklılıklardan yararlanır. Radyolojik görüntülemenin temelinde bu yatmaktadır. Örneğin dokular, X-ışınlarının zayıflamasındaki farklılıklar nedeniyle röntgen tetkiklerinde ve bilgisayarlı tomografide (BT), bir prob iletilen ultrason dalgalarının akustik empedansındaki farklılıklar nedeniyle ultrasonografide ve farklı elektromanyetik özelliklerinden dolayı manyetik rezonans (MR) görüntülemeye tanımlanabilir (13). İlk

tanı çalışmasında tümör evrelemesi için somatostatin reseptör görüntüleme ile kombinasyon halinde morfolojik görüntüleme (genellikle BT veya MRI) yapılması gerekir.

Fonksiyonel NET'ler genellikle küçüktür (1-2 cm) ve zengin kapiller ağları nedeniyle iyi sınırlı, hipervasküler lezyonlar olarak kendini gösterir. Daha büyük tümörler ise (örneğin, glukagonomalar) sıklıkla dejenerasyon ve heterojenite gösterir. Öte yandan, fonksiyonel olmayan tümörler, tespit sırasında boyut olarak nispeten daha büyük olup (ortalama 4 cm) genellikle düzgün sınırlı ve kapsüllüdür ve postkontrast serilerde heterojen kontrastlanma gösterir (14).

Son zamanlara kadar bu tümörlerin son derece nadir olduğu düşünülüyordu, ancak güncel literatürde birçok çalışma NET insidansında artış olduğunu ortaya koymaktadır. Bu artış kısmen görüntüleme teknolojisinin gelişmiş olmasıyla paralellik göstermektedir (2,15,16).

Ultrasonografi

Ultrasonun diğer yöntemlerden [BT, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve MR] farklı olarak daha ucuz olması, iyonlaştırıcı radyasyon olmaması, uzaysal çözünürlüğün iyi olması ve gerçek zamanlı görüntüleme gibi birkaç benzersiz avantajı vardır. Ultrason için son yıllarda kullanılan gaz mikrokabarcıklı kontrast maddeler iyi derecede bir güvenlik profili taşır ve ultrasonda, görece olarak eksik olan lezyon tespiti ve karakterizasyonunu iyileştirebilir (17,18). Bu avantajlar ultrasonu, perkütan biyopsiler için görüntü rehberliği sağlamak gibi durumlar için çok kullanışlı bir modalite haline getirir. Bununla birlikte, operatöre bağımlılık ve düşük tekrarlanabilirlik (19) gibi ultrasonun genel tümör yükünün doğru bir şekilde değerlendirilmesi için kullanımını engelleyen çeşitli sınırlamalar vardır. Ayrıca, ultrason ile tüm vücut incelemesinin pratik olmamasının yanı sıra, hava ve kortikal kemikten zayıf dalga penetrasyonu nedeniyle akciğerlerin, kemiklerin ve derin abdominal yapılar değerlendirilememektedir. Bu nedenle genellikle pankreas NET'lerinin değerlendirilmesinde kullanılmakta olup hiperekoik bir halo ile çevrelenmiş hipoekoik lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır (20).

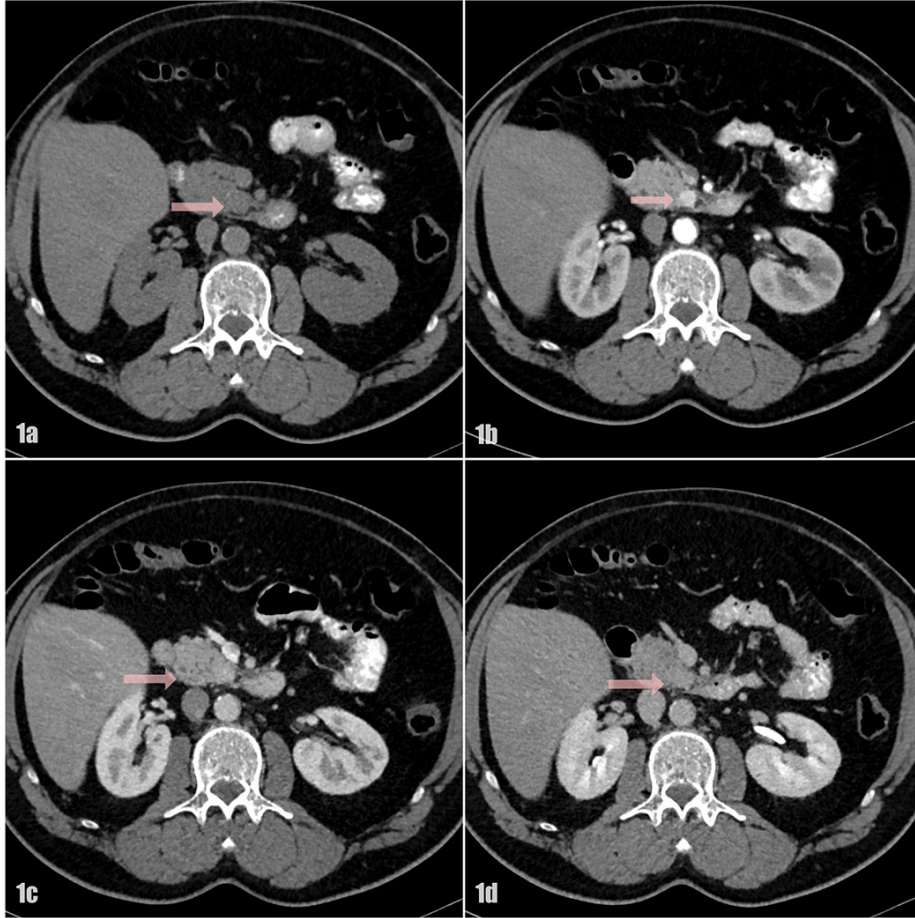
Bilgisayarlı Tomografi

BT, abdominal NET görüntülemenin temel radyolojik modalitesi olup ilk tümör tanısı, lokalizasyonu, evreleme, terapötik izleme ve takip için en yaygın kullanılan morfolojik görüntüleme tekniğidir ve genellikle kolay ulaşılabilir. Modern çok dedektörlü

BT tarayıcıları, vücudun farklı kısımlarını X ışınının zayıflama farklılıklarına göre ayırt etmek için saniyede yüzlerce iki boyutlu tomografik görüntü veya “kesit” üretir. Bu basit mantık sayesinde, neredeyse tüm tıp ve görüntüleme merkezlerinde global çapta kullanılabilirlik, hızlı çekim, yüksek uzaysal çözünürlük ve çok düzlemli görüntü rekonstrüksiyonu dahil olmak üzere bilinen birçok avantaja sahiptir. Bu kesitsel görüntüler, örneğin vasküler anatomiye daha iyi görüntülemek için koronal ve sagittal iki boyutlu görüntü düzlemlerinde veya üç boyutlu hacimsel görüntüler olarak da rutin olarak yeniden düzenlenebilir (4).

BT kontrastsız bile olsa akciğer metastazlarının saptanması için mükemmel bir yöntemdir. Bununla birlikte, aynı metastaz yumuşak doku ile benzer yoğunlukta solid bir organda ise (örneğin karaciğer),

kontrastsız BT ile tespiti oldukça güçleşir (Şekil 1a-d). Bu nedenle intravenöz (iv) kontrast madde, tümörlerin vaskülarite ve perfüzyon farklılıklarına bağlı olarak daha iyi görünürlük sağladığı için evrelemede uygulanır. Bu şekilde tümör ve normal doku perfüzyon farklılıklarından yararlanmak için iv kontrast madde enjeksiyonundan sonra geç arteriyel, portal ve geç venöz gibi fazları içeren multifazik inceleme yapılmalıdır. Bazı tümörler bazen sadece bir fazda görülebildiğinden (21,22,23) bahsedilen üç fazın hepsinin elde edildiği “multifazik” abdominal BT protokolü kullanılmalıdır. Teknik olarak karaciğer, iyotlu kontrast maddenin iv enjeksiyonu öncesinde ve sırasında, geç arteriyel fazda ve portal venöz fazlarda incelenir. NET’lerin karaciğer metastazları, kan akımını büyük oranda (yaklaşık %75) portal venden karşılayan normal parankimin aksine,



Şekil 1a-d. Kırk yedi yaşında erkek hasta. Multifazik BT incelemesinde pankreas unsinat proçes düzeyinde, kontrastsız serilerde (1a) seçilemeyen, kontrast sonrası arteriyel serilerde (1b) belirgin kontrastlanan, portal (1c) ve geç venöz (1d) fazlarda kısmen yıkanma gösteren nöroendokrin tümör tanılı lezyon

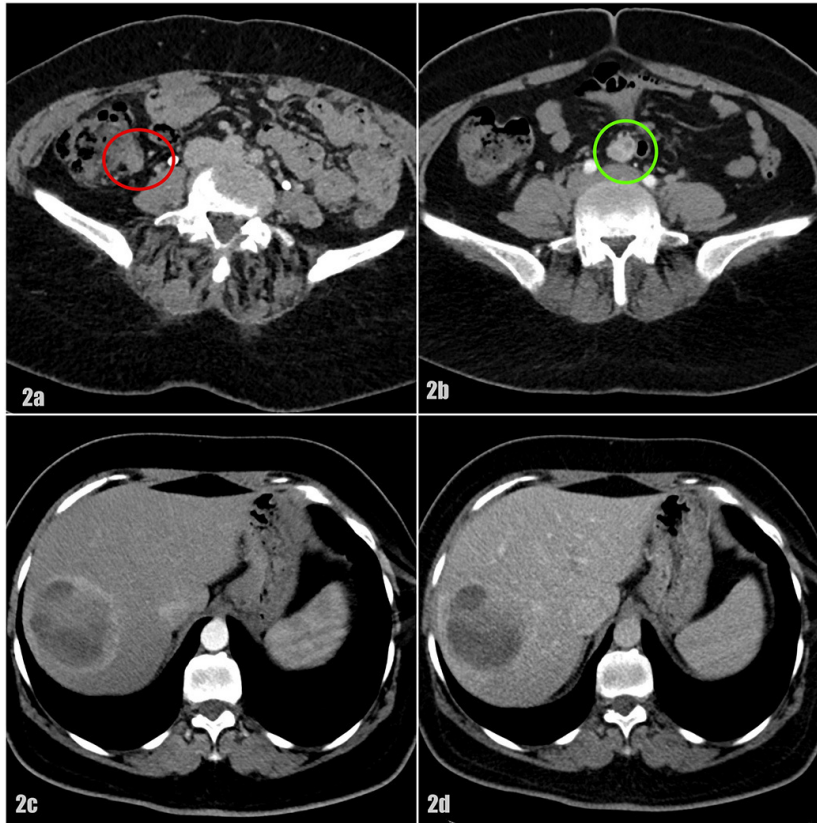
BT: Bilgisayarlı tomografi

bütünüyle arteriyel olarak kanlanır. Geç arteriyel fazda, kontrast madde hipervasküler karaciğer metastazlarını kanlandırmak için hepatik arterin küçük dallarına ulaşır. Bu aşamada, normal karaciğer parankimi çok az miktarda kontrast madde almıştır ve görece olarak daha koyu görünmektedir. Yaklaşık 1 dakika sonra, portal venöz fazda, normal karaciğer parankimi portal ven yoluyla büyük miktarlarda kontrast madde alır ve daha parlak hale gelir. Böylece hipovasküler karaciğer metastazları en iyi şekilde bu fazda düşük atenüasyonlu (koyu) lezyonlar olarak görülür (4,19). Özetle metastazlar da bu şekilde primer lezyon ile benzer şekilde hipervasküler olarak görülmektedir (Şekil 2a-d).

Literatür düzenli olarak NET karaciğer metastazlarını hipervasküler olarak tanımlar; bu, kolorektal, meme ve akciğer kanseri gibi kanserlerden kaynaklanan metastazlardan daha sık hipervasküler olmaları anlamında doğrudur. Bununla birlikte, NET'li hastalarda sıklıkla hipovasküler karaciğer metastazları

bulunabileceği gibi aynı hastada her iki tip karaciğer lezyonu da bulunabilir. Kemoterapi ve interferon- α tedavisi gibi durumlar yağlanmayı indükleyerek sadece tümör dokusunu değil aynı zamanda normal karaciğer dokusunu da etkileyerek parankimi veya karaciğer metastazlarının klasik radyolojik görüntüsünde değişikliklere yol açabilir (4,19).

Primer gastrointestinal NET'lerin saptanmasında BT'nin faydasını araştıran birkaç çalışmanın bazılarında ince bağırsak NET'leri olan 19 hastada BT enteroklizisi için %100 duyarlılık ve %96 özgüllük bildirilmiş olsa da, bu teknik önemli ölçüde daha yüksek radyasyon dozundan ve nazojenual tüp yerleştirme ihtiyacından dolayı uygulanması zordur (24). Alternatif olarak, BT enterografisi, ince bağırsak karsinoidlerini saptamak için ve BT enteroklizisi ile ilişkili dezavantajlar olmaksızın etkili bir teknik olarak hizmet edebilir. BT ayrıca primer fonksiyonel ve non-fonksiyonel pankreas NET'lerinin saptanmasında değerli bir araçtır ve uzman konsensus



Şekil 2a-d. Otuz yedi yaşında kadın hasta. Multifazik BT incelemede terminal ileumda duvar kalınlaşması (2a), aortik bifurkasyonda kistik dejenerasyonlar içeren hipervasküler lenfadenopati (2b) ve karaciğer segment VIII'de santrali kistik-nekrotik karakterde hipervasküler metastaz (2c ve 2d) izlenen grade II nöroendokrin tümör tanılı olgu

BT: Bilgisayarlı tomografi

kılavuzları tarafından somatostatin reseptörü PET ile birleştirilmek şartıyla tavsiye edilir (25).

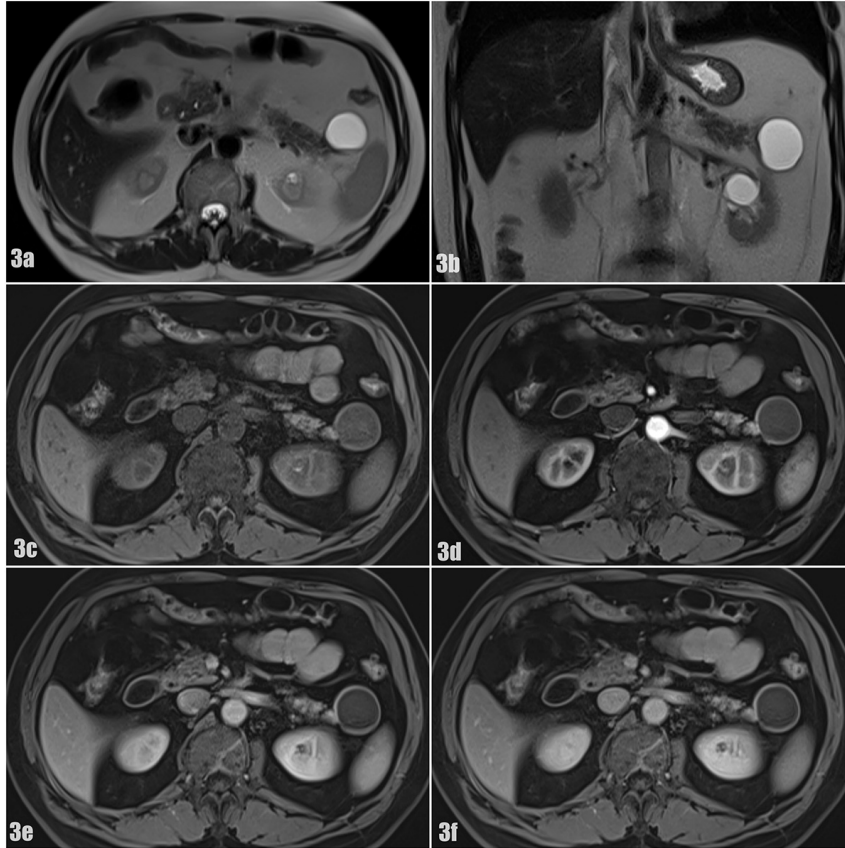
BT'nin başta iyonlaştırıcı radyasyonun kullanılması olmak üzere bazı dezavantajları vardır. NET hastalarında çok fazla çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldüğünde, radyasyon maruziyeti faz sayısı ile orantılı olarak artmaktadır. Bununla birlikte, otomatik tüp akımı modülasyonu, daha düşük tüp voltajı kullanımı, faz sayısının azaltılması, daha yeni görüntü rekonstrüksiyon yöntemleri veya kontrastsız fazın alınmaması gibi radyasyon dozunu düşürmek için artık çeşitli teknik yaklaşımlar kullanılmaktadır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR, iyonlaştırıcı radyasyon olmadan mükemmel yumuşak doku kontrastı ve çok düzlemli görüntü elde edilmesinin yanı sıra gadolinyum bazlı iv kontrast maddeleri iyi derecede renal güvenlik profili sunar.

MR görüntüleme donanım ve yazılımındaki güncel gelişmelerle sekansların uzaysal çözünürlüğü iyileşmekte ve bu sayede daha kısa nefes tutma ile görüntü elde edilebilmektedir.

Çoğu NET, T1 ağırlıklı MR görüntülerinde izo veya hipointens ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyale sahiptir (24). Ancak MR'de görüntüleme bulguları, hücresel tipine ve tümör biyolojisine bağlıdır. Kontrastlı MR görüntülerinde, bu tümörler arteriyel fazda sıklıkla hipervaskülerdir ve tümör boyutuna ve davranışına bağlı olarak değişen derecelerde heterojenlik gösterir. Örneğin, agresif karaktere sahip hızlı büyüyen NET'ler, içerisinde nekroza bağlı olarak kistik değişiklikler gösterme eğilimindedir. Bu tür kistik- nekrotik bileşenler T2 ağırlıklı sekanslarda genellikle hiperintens ve kontrast sonrası görüntülerde hipointens alanlar olarak görünür (20,24). Bununla birlikte bazı NET'ler tamamen kistik natürde olabilmektedir (Şekil 3a-f).



Şekil 3a-f. Nöroendokrin tümör tanılı elli yedi yaşında erkek hasta. Dinamik kontrastlı üst batin MR incelemesinde aksiyal (3a) ve koronal (3b) T2 ağırlıklı kesitlerde pür kistik karakterde hiperintens sinyal şeklinde izlenmektedir. Sırasıyla prekontrast (3c), arteriyel (3d), portal (3e) ve geç venöz (3f) fazlarda duvarda kontrast tutulumu izlenmekle birlikte eşlik eden solid komponent bulunmamaktadır

MR: Manyetik rezonans

BT ile karşılaştırıldığında MR, NET karaciğer metastazlarının saptanması ve karakterizasyonunda üstündür (26,27); ancak akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde BT kadar etkili değildir (28). Karaciğer metastazlarının tespitinde özellikle difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) MR'ı öne taşımaktadır. DAG, iv kontrast madde kullanımı olmadan, su moleküllerinin brownian hareketini kısıtlayan dokuların, interstisyumlarında daha serbest bir şekilde su difüzyonuna izin veren dokulara göre daha parlak görüldüğü etkili bir yöntemdir. NET'ler gibi yüksek düzeyde hücresel yapılar bu özelliği gösterir ve genellikle DAG'de kolayca saptanabilir (29,30). DAG'nin bir fonksiyonel görüntüleme şekli olduğu düşünüldüğünde, bazen lezyonu ortaya çıkarabilen tek yöntemdir. Bununla birlikte, DAG'nin dezavantajları, bağırsak, diyafram veya kalbe bitişik anatomi bölgelerinin etkilenebileceği solunum, peristaltik ve pulsatil harekete duyarlılığıdır.

Sonuç

Sonuç olarak MR ve BT'nin primer pankreas NET'lerinin saptanmasında karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir (31). BT daha kısa tarama süreleri ve solunum hareketine daha az duyarlı olması avantajına sahipken, MR'nin avantajları arasında DAG ile küçük lezyonların saptanması ve ayrıca manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi ile özellikle cerrahi planlamada önemli olan tümörün pankreas kanalı ile ilişkisini ortaya koyabilmektedir. Primer ince bağırsak NET'inin saptanmasında tek başına MR'nin rolü tartışmalı iken BT'nin bu ortamda daha iyi tanımlanmış bir rolü vardır. Bununla birlikte, MR görüntüleme daha maliyetli ve ulaşımı zor bir modalitedir ve sıklıkla daha fazla zaman ve hasta iş birliği gerektirir. Ancak MR görüntüleme, BT gibi diğer görüntüleme tekniklerinden negatif veya şüpheli bulguları olan hastalarda bir problem çözme aracı olarak NET geliştirme riski taşıyan genç hastaları taramak için kullanımı uygundur (4).

Kaynaklar

- Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:273-298.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
- Zheng Z, Chen C, Jiang L, et al. Incidence and risk factors of gastrointestinal neuroendocrine neoplasm metastasis in liver, lung, bone, and brain: A population-based study. *Cancer Med* 2019;8:7288-7298.
- Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009;90:167-183.
- Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:439-449.
- Toumpanakis CG, Caplin ME. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2008;103:729-732.
- Waldmann J, Fendrich V, Habbe N, et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value. *World J Surg* 2009;33:1208-1218.
- Hilal T. Current understanding and approach to well differentiated lung neuroendocrine tumors: an update on classification and management. *Ther Adv Med Oncol* 2019;9:189-199.
- Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics* 2006;26:41-58.
- Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:187-196.
- Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:1083-1097.
- Pirasteh A, Lovrec P, Bodei L. Imaging of neuroendocrine tumors: A pictorial review of the clinical value of different imaging modalities. *Rev Endocr Metab Disord* 2021;22:539-552.
- Van Essen M, Sundin A, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Neuroendocrine tumours: The role of imaging for diagnosis and therapy. *Nat Rev Endocrinol [Internet]* 2014;10:102-114. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.246>
- Low G, Panu A, Mollo N, Leen E. Multimodality imaging of neoplastic and nonneoplastic solid lesions of the pancreas. *Radiographics* 2011;31:993-1015.
- Mocellin S, Nitti D. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n = 25 531). *Ann Oncol* 2013;24:3040-3044.
- Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer* 2012;3:292-302.
- Del Prete M, Di Sarno A, Modica R, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound to define prognosis and predict response to biotherapy in pancreatic neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2017;40:1373-1380.

18. Serra C, Felicani C, Mazzotta E, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of exocrine versus neuroendocrine pancreatic tumors. *Pancreas* 2013;42:871-877.
19. Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:803-818.
20. Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol* 2011;2:28-43.
21. 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.
22. Park HJ, Kim HJ, Kim KW, et al. Comparison between neuroendocrine carcinomas and well-differentiated neuroendocrine tumors of the pancreas using dynamic enhanced CT. *Eur Radiol* 2020;30:4772-4782.
23. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas* 2017;46:715-731.
24. Kamaoui I, De-Luca V, Ficarelli S, Mennesson N, Lombard-Bohas C, Pilleul F. Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:629-633.
25. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153-171.
26. Hope TA, Pampaloni MH, Nakakura E, et al. Simultaneous (68) Ga-DOTA-TOC PET/MRI with gadoxetate disodium in patients with neuroendocrine tumor. *Abdom Imaging* 2015;40:1432-1440.
27. Schreiter NF, Nogami M, Steffen I, et al. Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours. *Eur Radiol* 2012;22:458-467.
28. Berzaczky 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.
29. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusion-weighted 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.
30. Moryoussef F, de Mestier L, Belkebir M, et al. Impact of Liver and Whole-Body Diffusion-Weighted MRI for Neuroendocrine Tumors on Patient Management: A Pilot Study. *Neuroendocrinology* 2017;104:264-272.
31. Lee L, Ito T, Jensen RT. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18:837-860.



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) fluorodeoksiglukoz 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 radyofarmasötüğü 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 ömrü 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 geçmişe 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 görüntülemeden 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 duyarlık 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, ekzisyon veya tümör küçültülmesi ile semptomatik iyileşmeye yol açacağı için önemlidir. En sık karşılaşılan primer tümör odakları ince bağırsaklar ve pankreasdır (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 lantreotid 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 yitrium-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 remisyondan 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/dalak 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 diferansiye NET'lerde SRS-PET tutulumu, doğrudan tümör hücre diferansiasyonu ve SR ekspresyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle kötü diferansiye 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 örneklem 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 eksprese 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 görüntülemesinde 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 diferansiye 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. 99mTc-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. Srirajaskanthan 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. Version 3.2021-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. Beauregard 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, Brilli 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.



Feokromasitoma ve Paragangliomalarda Görüntüleme ve Tedavi

Nuclear Imaging and Treatment of Pheochromocytoma and Paragangliomas

Emre Demirci¹, Nalan Alan Selçuk¹, Levent Kabasakal²

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

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

Öz

Feokromasitoma (FEO) ve paragangliomaların (PGL) yönetiminde görüntüleme çok kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle hücre zarlarını veya sinyal yollarını hedefleyen yeni keşfedilen moleküler hedefler, nükleer tıbbın FEO ve PGL görüntülemesinde ön plana çıkmasını sağlamışlardır. Uzun yıllardır kullanılan I-123/I-131 metaiyodobenzilguanidin (MIBG) görüntülemesine ek olarak son yıllarda F-18 DOPA ve özellikle Ga-68 ile işaretli somatostatin analogları (Ga-68 DOTA-sst), FEO ve PGL'lerin teşhisinde ve evrelemesinde potansiyel bir alternatif olarak mükemmel sonuçlar göstermişlerdir. Aynı zamanda Lu-177 ile işaretli somatostatin analogları ile yapılan peptid reseptör radyonüklit tedavisi de I-131MIBG tedavisine alternatif olarak klinik semptomların iyileştirilmesi ve/veya hastalık kontrolü ile FEO/PGL tedavisi için umut vaat etmektedir. Bu derlememizde FEO ve PGL tanılı hastaların Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavi yöntemlerini özetlemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Feokromasitoma, paragangliomalarda, teranostik, Ga-68 DOTATATE, peptid reseptör radyonüklit tedavi

Abstract

Imaging plays a critical role in the management of pheochromocytoma and paragangliomas (PPGL). Newly discovered molecular targets specifically targeting cell membranes or signaling pathways have brought nuclear medicine to the forefront in PPGL imaging. In addition to I-123/I-131 metaiodobenzylguanidine (MIBG) imaging, which has been used for many years, F-18 DOPA and specifically Ga-68 labeled somatostatin analogues (Ga-68 DOTA-sst) have shown excellent results in recent years as a potential alternative in the diagnosis and staging of PPGL. Concurrently, peptide receptor radionuclide therapy with Lu-177 labeled somatostatin analogues also looks like an alternative to I-131 MIBG therapy for the treatment of PPGL with improvement of clinical symptoms and/or disease control. In this review, we aimed to summarize the nuclear medicine imaging and treatment methods of patients with PPGL.

Keywords: Pheochromocytoma, paragangliomas, theranostic, Ga-68 DOTATATE, peptide receptor radionuclide therapy

Giriş

Feokromasitoma (FEO) ve paraganglioma (PGL), aynı nöral krest kaynaklı neoplazm ailesine aittir. FEO ve PGL'lerin rapor edilen prevalansı, hipertansiyonu olan hastalarda %0,2 ile %0,6 arasında ve tesadüfen keşfedilen adrenal tümörü olan hastalarda yaklaşık

%5 arasında değişmektedir. Etkilenen bölgeler kafa tabanından pelvise geniş bir şekilde dağılmış olsa da bu tümörler otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bölümleri ile yakın ilişki içinde gelişir. Sempatik eksen, posterior mediasten (periaortik bölgeler) veya retroperitonda yer alan adrenal medulla ve kromaffin hücrelerini içerirken, parasempatik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Emre Demirci, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: emredemirci@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6387-9089

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

paraganglialar esas olarak baş ve boyun bölgesinde ve ön/orta mediastende bulunur (1,2). FEO, tüm adrenal insidentalomaların yaklaşık %7'sini (%1,5-14) oluşturur. FEO'lar genellikle kan basıncında sürekli veya paroksizmal yükselmeler, baş ağrısı, epizodik aşırı terleme, çarpıntı, solgunluk, endişe veya kaygı gibi katekolamin aşırı salgılanması semptomlarına neden olur. Buna karşılık, baş ve boyun PGL'leri sıklıkla görüntüleme çalışmaları sırasında tesadüfen keşfedilir veya işitme kaybı, kulak çınlaması, disfaji ve kraniyal sinir felci gibi bitişik yapıların kompresyon veya infiltrasyon semptomları ve belirtileri ile ortaya çıkar (1).

Soliter FEO'ların yaklaşık %5-10'u kalıtsaldır. Ancak çoklu FEO varlığı veya FEO'nun eşzamanlı veya metakron ekstraadrenal PGL ile kombinasyonu varlığında olguların %70'inden fazlasında germ line veya somatik mutasyonlar saptanır (2). Bu mutasyonlardan süksinat dehidrojenaz (SDH) alt ünite mutasyonu özellikle dikkat çekicidir. FEO/PGL dışında renal hücreli karsinom, gastrointestinal stromal tümör, hipofiz adenomu ve nadiren pulmoner kondrom, nöroblastom ve nöroendokrin neoplazmalar (karsinoidler) da SDHx mutasyonları ile ilişkili olabilir. Ayrıca, SDH alt birim B'de (SDHB) altta yatan bir mutasyona sahip FEO/PGL'ler, özellikle metastatik hastalığın gelişmesi nedeniyle ölüme yol açabilecek daha yüksek agresif davranış riski ile ilişkilidir. SDHB mutasyonu ile ilişkili tümörlerde malignite riskinin %31 ile %71 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Hastalık dağılımını etkilemeye ek olarak, FEO/PGL'lerin genomik olarak farklı alt grupları, farklı katekolamin salgılama kalıpları ve hücre zarı reseptörü ve taşıyıcı ifadesi sergiler (1,2).

Görüntüleme Endikasyonları

Bir FEO/PGL tanısının doğrulanması için, bu tümörlerin varlığını kuvvetle düşündüren klinik semptomlara (örneğin; terleme, çarpıntı, hipertansiyon) ek olarak yükselmiş plazma veya idrar metanefrinleri gözlemlenmelidir. Plazma veya idrar metanefrin seviyelerinin üst referans sınırının dört katı olması, antidepresan kullandığı durumlar dışında tanı koymada oldukça yardımcı olur. Metanefrin seviyesi yükselirse, FEO'dan şüphelenilmelidir. Normetanefrin düzeyi yükselirse vücudun herhangi bir yerinde tümörden şüphelenilmeli ve tüm vücut görüntülemesi yapılmalıdır. Tipik olarak, FEO/PGL'ler bilgisayarlı tomografide (BT) 10 Hounsfield biriminden daha büyük olan yumuşak doku baskılanması şeklinde gözlenmektedir. Ayrıca kistik, nekrotik veya dejeneratif değişikliklere bağlı olarak sıklıkla heterojen bir görünüme de sahip olabilirler. Hem

manyetik rezonans (MR) hem de BT görüntülemesinde hızlı kontrast tutulumu gösterirler. MR'da klasik olarak tanımlanan "ampül" işareti nadiren gözükür, daha çok orta T2 ağırlıklı sekanslarda heterojen kontrastlanmaya eşlik eden orta veya yüksek sinyal intensitesinde izlenirler (1,2,3).

Anatomik görüntüleme, ancak adrenal bez tutulum yeriye ve metanefrin düzeyi çok yüksekse FEO/PGL'nin doğrulanması için yeterlidir. Bu bağlamda epinefrinin ve dolayısıyla metanefrinin yaklaşık %99'unun adrenal bezden türetildiği unutulmamalıdır. Öte yandan, norepinefrin/normetanefrin, adrenal bezden veya vücudun herhangi bir yerinde bulunan sempatik sinirlerden türetildiği için, tümörün gerçekten FEO/PGL olup olmadığını doğrulamak için fonksiyonel görüntüleme gereklidir. Ayırıcı tanıda ise diğer tümörler (örneğin; nöroblastom, ganglionöroma ve kompozit tümörler) ile metastatik hastalık (örneğin; FEO/PGL öyküsü olan hastalarda metastaz) göz önünde bulundurulmalıdır (1).

FEO tanılı olguların yaklaşık %10'unu, ekstra-adrenal PGL tanılı olguların ise %20-40'ının malignite potansiyeli taşımakta olduğu tahmin edilmektedir (4). SDHB mutasyonu varlığı, alfa talasemi X-ilişkili mental retardasyon sendromu, 5 cm'den büyük tümör varlığı, ekstra-adrenal yerleşim, nor-adrenerjik biyokimyasal fenotip, yüksek metoksitiramin düzeyi ise malignite riskini yükselten faktörler arasında bulunmaktadır ve bu faktörlerin varlığında sistemik görüntüleme önerilmektedir. Özellikle baş-boyun PGL'leri genellikle multifokal ve genel olarak agresif türe sahip oldukları unutulmamalıdır (1).

FEO/PGL tanılı hastaların takiplerinde tüm vücut BT/MR veya tüm vücut fonksiyonel görüntüleme yer almalıdır. Risk faktörlerine göre takip aralıkları belirlenmekle birlikte asemptomatik olgularda yıllık metanefrin düzeyi takipleri ve 2-3 yıllık aralıklarla tüm vücut görüntülemesinin tekrarı önerilir (1).

Metastatik veya ileri evre FEO/PGL'lerdeki diğer bir nükleer görüntüleme endikasyonu ise peptid reseptör radyonüklit tedavisi planlaması ve bu tedaviler sonrası yapılan yanıt değerlendirmesi olmaktadır. Bu endikasyonlar ilerleyen bölümlerde tartışılacaktır.

Görüntülemede Kullanılan Teknikler

FEO/PGL'nin sintigrafik ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile görüntülenmesinde, Kromaffin tümör hücrelerinin katekolamin sentezi, depolanması ve salgı yollarını hedef alan ajanlar kullanılmaktadır. Bu tekniklerden en sık tercih edilenleri I-123/I-131

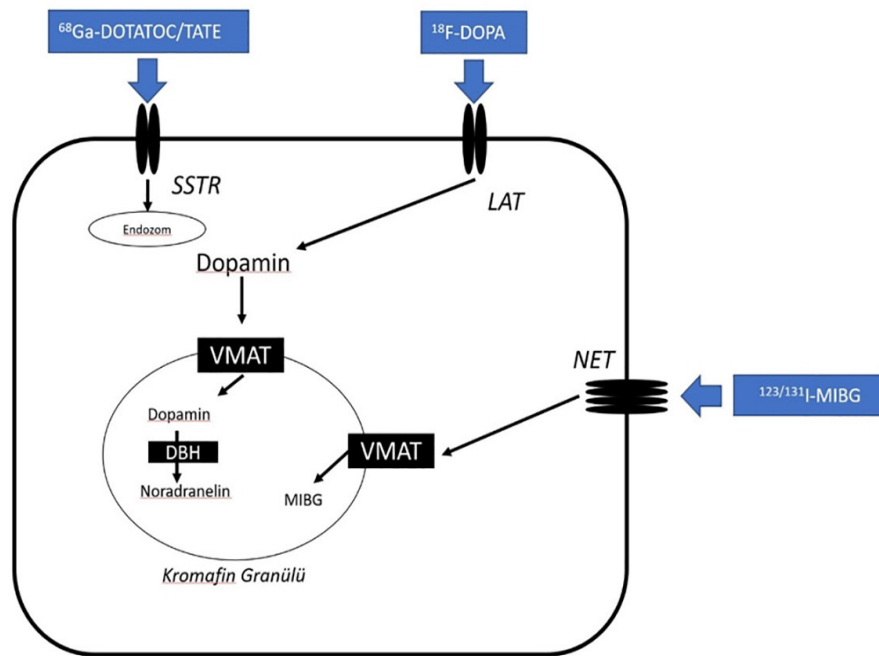
metaiyodobenzilguanidin (MİBG) tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, 6-[F-18]-fluorodopamine (F-18 FDA), 6-[F-18]-fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine (F-18 DOPA), [Ga-68 DOTA,1-Nal 3]-octreotide (Ga-68 DOTANOC) ve [Ga-68 DOTA, Tyr 3]-octreotatedir (Ga-68 DOTATATE) (Şekil 1).

MİBG bretilyumun benzil grubuyla guanetidin guanidin grubunun bileşkesinden oluşmuş olup, yapısal olarak noradrenaline (NA) benzemektedir. Nöral krest orijinli doku hücrelerine tıpkı NA gibi aktif transportla alınır. Bu aktif transport mekanizması sadece noradrenalin transporteri ifade eden hücrelerde gerçekleşmekte olup, pasif difüzyona göre 50 kat daha etkindir. Sitoplazmada MİBG, veziküler monoamin transporter 1-2 ile nörosekretuar granüller içinde depolanır. MİBG IV uygulanmasından sonra hızla vasküler kopartmandan temizlenerek adrenarjik dokuda birikir ve MİBG postsinaptik adrenarjik reseptörlere de bağlanmadığı için tedavi amaçlı yüksek dozlarda güvenle kullanılabilir (6). I-123 ile işaretlenerek görüntüleme amaçlı, I-131 ile işaretlenerek görüntüleme veya tedavi amaçlı kullanılabilir. MİBG sintigrafisi FEO/PGL dışında nöroblastom ve nöroendokrin tümörlerin de görüntülenmesinde kullanılabilir (7).

Tiroid blokajı, tiroid bezinin radyasyona maruziyetini azaltmak için kullanılır. MİBG enjeksiyonundan bir gün önce başlanır. Enjeksiyondan sonra I-123 için 1-2 gün ve I-131 için 2-3 gün daha blokaja devam edilir. Uygulanacak tiroid blokajı miktarına ve görüntüleme öncesi kesilmesi gereken ilaçlara ilgili kılavuzlardan ulaşılabilir (7).

On beş klinik çalışmayı barındıran meta-analizde I-123 MİBG sintigrafisinin feokromasitoma tanısındaki sensitivitesi %94, spesifitesini %92 olarak bildirilmektedir (6,8). Ailesel PGL'lerde, ekstraadrenal ve malign pPGL'lerde bu oran düşmektedir. Özellikle süksinat dehidrogenaz (SDH) gen mutasyonu saptanan olgularda sensitivite %65'e kadar gerilediği gösterilmiştir (6). Olguların %10'unda feokromasitomanın bilateral olduğu gösterilmiştir. FEO'lar, nörofibromatoz, tüberoskleroz, Carney sendromu ve von Hippel-Lindau hastalığı dahil olmak üzere diğer nöroektodermal bozukluklarda birlikte görülmektedir (9). Ancak MİBG sintigrafisinin, FEO için bir tarama prosedürü olmadığı unutulmamalıdır ve yalnızca biyokimyasal testler tanıyı düşündürdükten sonra uygulanmalıdır (10).

F-18 DOPA PET, striatal sistem ve nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesi için kullanılabileceği gibi FEO/PGL görüntülenmesi için de kullanılabilir. F-18



Şekil 1. FEO/PGL hücresinde radyonükleit tutulum mekanizmaları

FEO: Feokromasitoma, PGL: Paraganglioma, LAT: Large amino acid transporter, NET: Norepinephrine transporter, SSTR: Somatostatin reseptörü, VMAT: Vesicular monoamine transporter (5)

DOPA'nın hedefi, amin öncüllerinin alımında yer alan büyük amino asit taşıyıcıdır. F-18 DOPA PET'in tanınal doğruluğu, bir DOPA dekarboksilaz inhibitörü olan karbidopa kullanıldığında iyileşir. Karbidopa, tümör-arka plan oranını artırarak FEO/PGL için F-18 DOPA PET'in duyarlılığını artırır (3). Bir meta-analizde, F-18 FDOPA PET'in lezyon bazlı duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %79 ve %95 olduğu göstermiştir (11). Bununla birlikte, F-18 FDOPA PET'in tanınal performansı, büyük ölçüde tümörün konumu ve genetik durumundan etkilenir (12,13). Özellikle baş-boyun PGL'lerinde F-DOPA'nın diğer radyofarmasötiklere üstün olduğu bilinmektedir (3). Diğer taraftan F-18 FDOPA PET'in tanı performansı, adrenal dışı PGL ve SDHx ile ilişkili metastatik hastalıkta daha düşüktür (12,13). Kılavuzlar, metastatik olmayan FEO ve PGL'nin görüntülemesi için F-18 FDOPA'nın kullanılmasını önermektedir (2).

FEO/PGL'ler yüksek seviyelerde somatostatin reseptörü (SSTR) ifadesi göstermektedir. Bu özellikleri sayesinde Ga-68 DOTA-konjuge somatostatin reseptör hedefli peptitlerle (Ga-68 DOTA-SST) yapılan PET, FEO/PGL'nin tespitinde oldukça yüksek doğruluk oranlarına ulaşmaktadır.

Aynı meta-analize göre (12) Ga-68 DOTA-SST PET'in saptama oranı [%93 (%95 güven aralığı (GA), %91-95)], F-18 FDOPA PET [%80 (%95 GA, %69-%88), p=0,0003], F-18 FDG PET [%74 (%95 GA, %46-91), p=0,0001], veya I-123/I-131MİBG sintigrafisine [%38 (%95 GA, %20-59), p=0,0001] göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Ga-68 DOTA-SST PET görüntülemesi, diğer fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine göre pratik avantajlar da (hasta hazırlığı gerektirmez, kolay sentez ve Ge-68/Ga-68 jeneratörü sayesinde geniş kullanılabilirlik) sağlar. Ancak polisitemi/PGL sendromu bulunan olgularda Ga-68 DOTA-SST'nin diagnostik performansı düşük olup bu olgularda F-18 DOPA tercih edilmelidir (12). Ancak bunun dışında kalan SDHx, von Hippel-Lindau, multipl endocrine neoplazi tip 2 mutasyonları, ve nörofibromatozis tip 1 mutasyonlarında Ga-68 DOTA-SST'nin güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir. Ga-68 DOTA-SST'nin diğer bir avantajı da peptid reseptör radyonüklid tedavi için değerlendirme şansı vermesidir (14). Tüm bu bulgular ışığında metastatik FEO/PGL'de Ga-68 DOTA-SST'nin birinci seçenek olması önerilmektedir (15). Carrasquillo (15) tarafından önerilen görüntüleme önerileri Şekil 2'de verilmiştir. Metastatik PGL tanılı olgunun MİBG ve Ga-68 DOTATATE görüntüleri ise Şekil 3'te verilmiştir.

Metastatik ve İleri Evre FEO/PGL'de I-131 MİBG Tedavisi

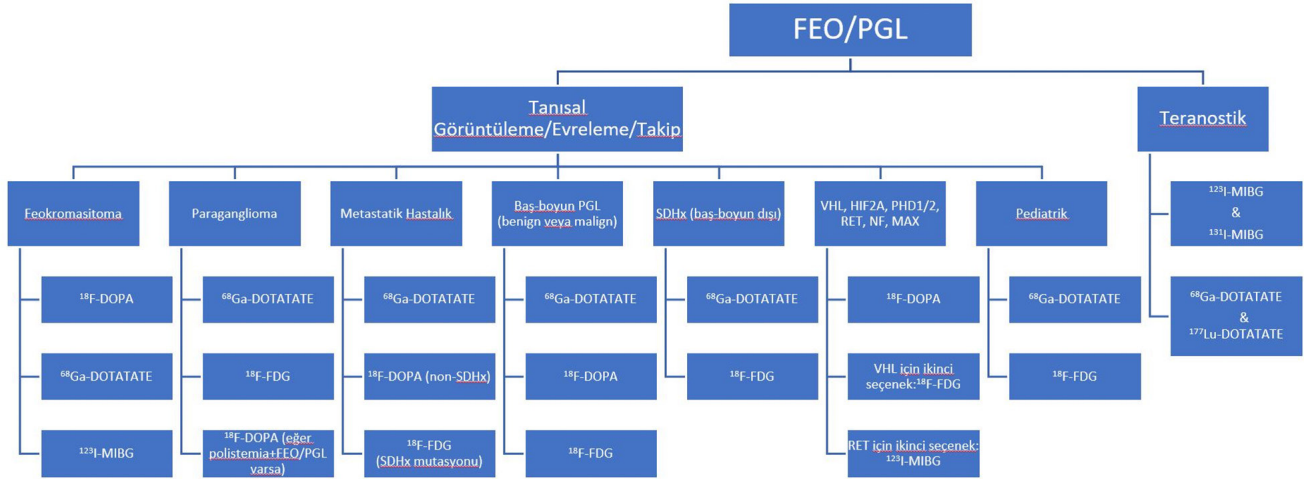
Metastatik FEO/PGL'nin standart sistemik tedavi opsiyonları kemoterapi ve I-131 MİBG tedavisidir (1). I-131 MİBG tedavisine karar verilmesindeki temel faktör, öncesinde yapılan MİBG sintigrafisinde yeterli MİBG tutulumunun gösterilmesidir. Ancak yeterli tutulum düzeyi için net bir sınır tanımlanmamış olup, klinik duruma göre karar verilmesi önerilmektedir (6).

Faz II çalışmasına göre hastalara (n=50) ortalama 12 mCi/kg dozlarda toplam 492-3190 mCi I-131 MİBG tedavisi uygulamışlardır ve %8'inde tam yanıt, %35'inde kısmi yanıt, %33'ünde stabil yanıt, %22'sinde progresif hastalık izlenmiştir. Ancak hastaların %80'inden fazlasında hematolojik yan etkiler ortaya çıkmıştır. Ayrıca olguların 10'unda akut hipertansiyon ve 2'sinde myelodisplastik sendrom gelişmiştir (16).

In vivo/vitro farmakolojik çalışmalar ve klinik deneyimler MİBG tutulum ve veziküler retansiyonunu etkileyen pek çok ilaçlar veya gıdaların bulunduğu göstermiştir. Tedavi öncesi kılavuz önerileri doğrultusunda bu ilaç ve gıdaların düzenlenmesi gerekmektedir. Ayrıca serbest iyot normal tiroid dokusunda tutulum göstereceğinden tiroidi koruma amaçlı MİBG enjeksiyonundan önce stabil iyot solüsyonları tedaviden 2 gün önce başlanarak tedaviden 10-15 gün boyunca devam edilmelidir (6). Buna rağmen %7-12 arasında değişen oranlarda I-131 MİBG tedavisi sonrası hipotiroidi gelişebileceği bildirilmiştir (6,17).

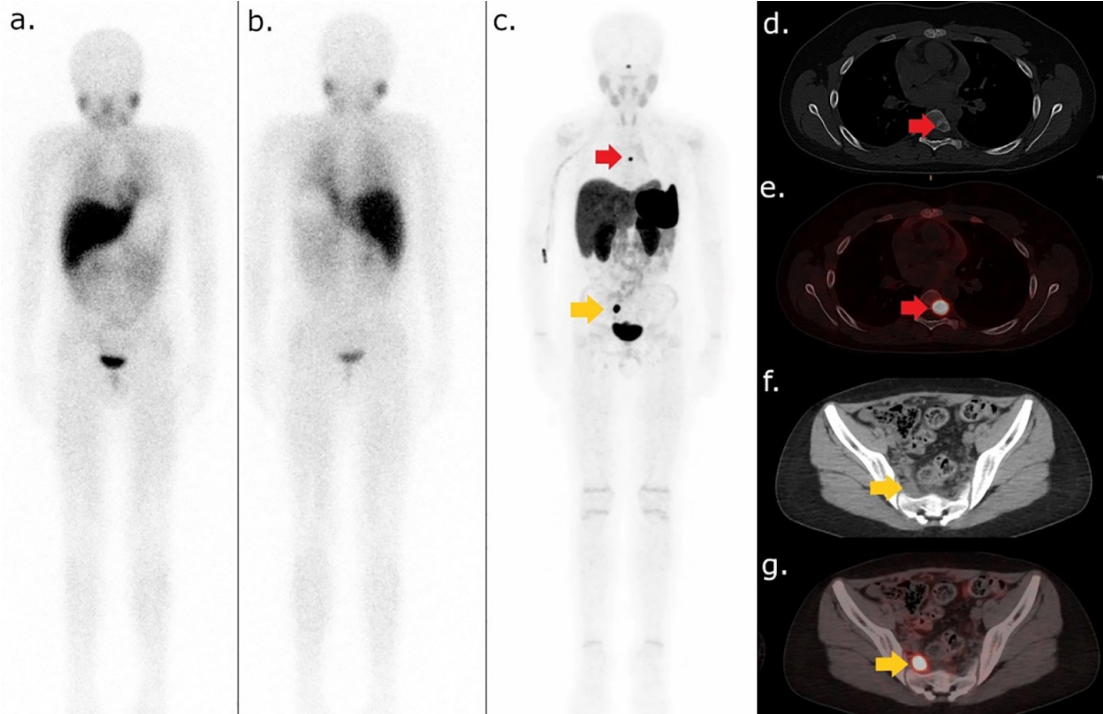
I-131 MİBG tedavisi tahmini yaşam beklentisi 3 ayın altında olanlarda, gebelik ve laktasyonda, böbrek yetmezliği hastalarında ve kesin kontrendikedir. Ayrıca lökosit sayısı <3000/μL, trombosit sayısı <100,000/μL olduğu durumlarda, böbrek fonksiyonunun hızla kötüleştiği veya glomerüler filtrasyon oranının <30 mL/dk olduğu durumlar rölatif kontraendikasyonları oluşturmaktadır (6).

I-131 MİBG tedavisi sonrası erken dönemde bulantı ve kusma hastaların yaklaşık %10'unda meydana gelmektedir. Bu nedenle MİBG infüzyonu öncesinde antiemetik ilaçların rutin kullanımı ve gereğinde kullanımına devam edilmesi önerilmektedir. Yine erken dönemde katekolamin deşarjına bağlı hipertansiyon ve taşikardi gelişebileceği göz önünde bulundurularak uygulamanın yavaş infüzyonla yapılması ve hastaların yakın takibi önerilir (6).



Şekil 2. Carrasquillo (16) tarafından önerilen FEO/PGL görüntüleme önerileri

FEO: Feokromasitoma, PGL: Paraganglioma, SDH: Süksinat dehidrogenaz, VHL: Von hippel lindau, HIF: Hipoksi ile indüklenebilir factor alfa, PHD: Prolyl hydroxylase domain, NF: Nörofibromatozis, MAX: MYC-ilişkili faktör X



Şekil 3. On dört yaşında, opere paraganglioma tanılı olguda I-123 MİBG (a,b) ve Ga-68 DOTATATE PET/BT (c: MIP, d ve e: BT, e ve g: PET/BT füzyon) görüntüleri. Olguda MİBG sintigrafisi ile bir odak saptanmamakla birlikte Ga-68 DOTATATE PET/BT’de operasyon lojunda nüks hastalıkla uyumlu yumuşak doku kitlesi (sarı oklar) ve sklerotik kemik metastazı (kırmızı oklar) görülmüştür. Her iki lezyonda da yoğun somatostatin reseptör tip-2 ekspresyonu saptanmıştır

PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

Metastatik ve İleri Evre FEO/PGL'de Peptid Reseptör Radyonüklit Tedavi

FEO/PGL'de yüksek oranda izlenebilen somatostatin reseptör ifadesi (SSTR), özellikle de SSTR-2'nin yüksek oranda bulunması, PRRT'nin kullanılması için gerekçe oluşturmaktadır. PRRT ajanları, bir şelatör (DOTA) yardımıyla bir peptide (SSTR agonisti, örneğin; TOC-Tyr3 Octreotide veya TATE-Tyr3 Octreotate) bağlanan bir radyonüklitten (Y-90 - itriyum 90 veya Lu-177 - Lutesyum 177) oluşur. Ajanlar, tümör hücre zarındaki SSTR'lere bağlanır, beta partikülü yayan radyonüklidlerden açığa çıkan radyasyon hücre hasara neden olur (18). PRRT metastatik nöroendokrin tümörlerde uzun yıllardır güvenle kullanılmaktadır (19).

Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin kılavuzuna göre önerilen tedavi şeması aşağıdaki gibidir (20):

Y-90 DOTATATE/Y-90 DOTATOC

- Önerilen aktivite: 3,7 GBq (100 mCi)/m² vücut alanı veya 2,78-4,44 GBq (75-120 mCi)

- Siklus sayısı: iki

- Sikluslar arasındaki zaman aralığı: 6-12 hafta

Lu-177 DOTATATE/Lu-177 DOTATOC

- Önerilen aktivite: 5,55-7,4 GBq (150-200 mCi)

- Siklus sayısı: Üç ila beş

- Sikluslar arasındaki zaman aralığı: 6-12 hafta

Aynı kılavuzda çocuklar için ise herhangi bir doz uygulama önerisi bulunmamaktadır. Böbrek toksisitesinin azaltılması için arjinin ve lizin aminoasit solüsyonları kullanımı önerilir (20).

Yaygın kullanımına rağmen metastatik FEO/PGL'de PRRT sonuçları sınırlıdır. Yakın zamanda yayınlanmış, 2006-2019 yılları arasında yapılan 12 çalışmanın meta-analizine göre olguların %25'inde (%95 GA: %19-32) objektif yanıt, %84'ünde ise hastalık kontrolü (stabil hastalık+parsiyel yanıt+tam yanıt) sağlanmıştır. Medyan sağkalım 37,1 ay (%95 GA: 32,1-42), genel sağkalım ise 54,5 ay (%95 GA: 42,5-66,5) bulunmuştur. Yine aynı analize göre hastalarda %3 (%95 GA: %0-13) grade 3-4 nötropeni, %11 (%95 GA: %4-24) lenfopeni, %4 nefrotoksiste (%95 GA: %1-14) saptanmaktadır ancak hastaların yaşam kalitelerinde belirgin bir iyileşme sağlanmıştır (18).

Sonuç

FEO ve PGL, her geçen gün artan sayıda sürücü mutasyonu tanımlanan, karmaşık moleküler arka planları olan hastalıklardır. Fonksiyonel görüntülemenin

rolü ise geliştirilen yeni hedefli moleküllerle birlikte bu hastalığın yönetiminde önemli bir role sahip olmaktadır. Bu yöntemlerden Ga-68 DOTA-SSA PET/BT, görüntüleme modaliteleri arasında en yüksek tanılabilir doğruluğa sahiptir. Özellikle belirli klinik durumlarda ise I-123 MIBG, F-18 FDOPA ve F-18 FDG görüntüleme veya terapötik seçeneği değerlendirmek için önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Taieb D, Hicks RJ, Hindié E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2112-2137.
2. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915-1942.
3. Timmers HJ, Taieb D, Pacak K. Current and future anatomical and functional imaging approaches to pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res* 2012;44:367-372.
4. de Wailly P, Oragano L, Radé F, et al. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:239-246.
5. Timmers HJLM. Radionuclide Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma in the Era of Multi-omics. *Contemporary Endocrinology* 2017.
6. Oral A, Akgün A. I-123/I-131 Metaiodobenzylguanidine in Theranostics. *Nuclear Medicine Seminars. Galenos Yayınevi* 2015;1:92-102.
7. Kara Gedik G, Aksoy T, Aydın F, et al. TSNM, Procedure Guideline for Radioiodinated MIBG Scintigraphy in Children 2.0. *Nuclear Medicine Seminars. Galenos Yayınevi*; 2015;1:50-56.
8. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR. 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2596-2606.
9. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, et al. [123 I] Metaiodobenzylguanidine and [111 In]Octreotide Uptake in Benign and Malignant Pheochromocytomas* [Internet]. *Pathology (R.R.d.K.)*. 2001. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/2/685/2841043>.
10. Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P, et al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123 I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: A prospective study [Internet]. *Nuclear Medicine Communications*. 2006. Available from: <http://journals.lww.com/nuclearmedicinecomm>.
11. Treglia G, Pascale M, Lazzeri E, van der Bruggen W, Delgado Bolton RC, Glaudemans AWJM. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in patients with spinal infection: a systematic

- review and a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:1287-1301.
12. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of 68Ga-DOTA-Conjugated Somatostatin Receptor-Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med* 2019;60:369-376.
 13. Taieb D, Tessonnier L, Sebag F, et al. The role of 18F-FDOPA and 18F-FDG-PET in the management of malignant and multifocal phaeochromocytomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:580-586.
 14. Hofman MS, Lau WF, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with 68Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *Radiographics* 2015;35:500-516.
 15. Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, Ling A, Lin FI, Pryma DA, Pacak K. Imaging of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Nucl Med* 2021;62:1033-1042.
 16. Gonas S, Goldsby R, Matthay KK, et al. Phase II study of high-dose [131I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2009;27:4162-4168.
 17. Quach A, Ji L, Mishra V, et al. Thyroid and hepatic function after high-dose 131 I-metaiodobenzylguanidine (131 I-MIBG) therapy for neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:191-201.
 18. Satapathy S, Mittal BR, Bhansali A. 'Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis'. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;91:718-727
 19. Demirci E, Kabasakal L, Toklu T, et al. 177Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours including high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumours: response to treatment and long-term survival update. *Nucl Med Commun* 2018;39:789-796.
 20. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.



PRRT'nin NET'teki Yeri: Lu-177 PRRT ve Yeni Bakış Alfa tedavi

PRRT in NET's: Lu-177 PRRT and New Scope Alpha Treatment

Seçkin Bilgiç¹, Emre Demirci², Nalan Selçuk², Levent Kabasakal¹

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Peptid reseptör radyonüklit tedavisi (PRRT) ile işaretli somatostatin analoglarının nöroendokrin tümör (NET) tedavisinde uzun bir geçmişi vardır. Etkinliği faz çalışmaları ile kanıtlanan Lu-177 DOTA TATE, hastalar tarafından kolay tolere edilebilen, yan etki profili alternatif kemoterapötiklere oranla düşük bir tedavi yöntemidir. Lu-177 DOTA TATE'nin başarısı sonrası, klinik-histolojik olarak daha agresif tümöre sahip hastalara, yine aynı reseptör üzerinden tedavi etkinliğini artırmak amacıyla alfa tedavi (AT) önerilmiştir. Ac-225 DOTA TATE tedavisi üzerine yayınlanan öncü yayınlar tedavinin geleceği açısından umut vadetmektedir.

Anahtar Kelimeler: PRRT, nöroendokrin tümör, Ac-225, Ac-225-DOTATATE, Lu-177-DOTATATE, oktreotid, teranostik

Abstract

Somatostatin analogues labeled with peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) have a long history in the treatment of neuroendocrine tumor (NET). Lu-177 DOTA TATE, whose efficacy has been proven by phase studies, is a treatment method that is easily tolerated by patients and has a low side-effect profile compared to alternative chemotherapeutics. After the success of Lu-177 DOTA TATE, alpha therapy (AT) was recommended to patients with clinically and histologically more aggressive tumors in order to increase the effectiveness of treatment via the same receptor. Pioneering publications on Ac-225 DOTA TATE therapy are promising for the future of therapy.

Keywords: PRRT, neuroendocrine tumor, Ac-225, Ac-225-DOTATATE, Lu-177-DOTATATE, octreotide, theranostics

Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET) vücudun farklı bölgelerinde yerleşimli nöroendokrin hücrelerden ortaya çıktığı düşünülen çok geniş spektruma sahip bir malign tümör grubudur ve ilk kez 1867 yılında Otto Lurbarsh tarafından tanımlanmıştır. 1907 yılından sonra İstanbul Üniversitesi'nde çalışmalarına devam eden Oberndorfer tarafından "karsinoid" terimi ile kullanılmıştır. NET'lerde endokrin sistem ile ilişkili bulguların daha detaylı tariflenmesi ise 1914 yılında Gosset ve Mason tarafından yapılmıştır.

NET'ler nadir görülen maligniteler olarak kabul edilmektedir. NET insidansı 5.25/100.000 olarak bulunmuştur (1,2). Ancak, gastrointestinal NET

insidansının artış hızının diğer gastrointestinal sistem (GIS) malignitelerine göre daha yüksek olduğu görülmüş ve insidansının son 30 yılda yaklaşık 5 katına çıktığı saptanmıştır. Ayrıca daha önemli olarak hastalığı nispeten daha uzun sağkalıma sahip olması nedeniyle prevalansının 35/100000 olduğu bulunmuştur (3). Bu sonuçlara göre nadir olarak kabul edilen NET'lerin prevalansı mide ve pankreas kanserlerinin toplam prevalansından daha fazladır.

1963 yılından sonra NET'ler çoğunlukla embriyolojik kökenlerine göre sınıflandırılmaya başlanmıştır (özofagus, mide ve duodenumun proksimal bölümü için foregut; pankreas, jejunum, ileum, appendiks, çıkan kolon için midgut; distal kalın bağırsak, rektum için hindgut). Bu sınıflama oldukça heterojen bir grup olan NET'lerin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Levent Kabasakal, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: lkabasakal@tsnm.org ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4050-1972

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

biyolojik davranışlarını ve hormonal sendromlara kadar varabilen fonksiyonel yapılarını yansıtmamaktadır. Günümüzde NET'lerin sınıflaması histopatolojik grade ve köken alınan organa göre yapılmaktadır. Histopatolojik sınıflama için Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) ilk olarak 1980 yılında yayınladığı ve son güncellemesi 2019 yılında yapılan kılavuzları sıklıkla tercih edilmektedir. Bu sınıflamada NET'ler, başlıca proliferasyon indeksleri (Ki-67), nekroz varlığı, mitotik hızları dikkate alınarak düşük, orta ve yüksek gradlı olarak sınıflanmışlardır (Tablo 1) (4). NET'lerin davranışlarını büyük ölçüde histopatolojik gradları belirlemektedir. Grad 1, 2 ve 3 NET'ler (düşük grad-orta grad-yüksek grad) iyi diferansiye NET'ler olarak adlandırılmakta ve bu grup hastaların ortalama yaşam süreleri nöroendokrin kanserlere göre daha fazladır. Ayrıca görüntüleme ve tedavi yöntemlerinin seçiminde histolojik grad ön planda olup düşük gradlı tümörlerde somatostatin reseptör sintigrafisi ve radyonükleit tedaviler uygulanırken yüksek gradlı tümörlerde görüntüleme için florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ve tedavi için daha çok kemoterapiler uygulanmaktadır.

NET'ler vücudun farklı bölgelerinden köken alabilmektedir. Epidemiyoloji çalışmalarına göre NET'lerin %67 oranı ile en sık olarak GIS'de yerleşimli olduğu, %27,4'ünün ise akciğer kökenli olduğu gösterilse de hemen hemen her organdan köken alabilmektedirler. Histolojik grad ön planda tutulmasına rağmen köken aldığı organ da hastalığın seyrinde büyük önem taşımaktadır ve tedavi seçimine de etki etmektedir (3). Pankreatik ve akciğer NET'lerin klinik seyri gastrointestinal NET'lerden farklıdır ve farklı sistemik tedaviler uygulanır. NET'ler salgıladıkları hormonlara göre "fonksiyon gösteren" ve "non-fonksiyonel" olarak da kategorilere ayrılmaktadırlar. Ayrıca fonksiyonel NET'ler salgıladıkları hormonlara göre de gastrinoma, insülinoma, glukagonoma, somatostatinoma gibi isimlendirilebilmektedirler.

NET'lerin güncel tedavisinde tam kür sağlayan tek yöntem erken dönem cerrahidir. Ancak NET'lerin klinik olarak sessiz başlangıcı ve geç dönemlerde bulgu vermesi nedeniyle sadece %50 kadar hasta lokalize evrede tanı alabilmektedir. Ayrıca pankreas, ileum-jejunum ve çekum kaynaklı NET'lerde bu oran %14-18'e kadar düşmektedir (1,3). NET'lerin histolojik evrelerine göre hastalarda tanı anında %21-50 arasında değişen oranlarda uzak metastaz izlenmektedir (3).

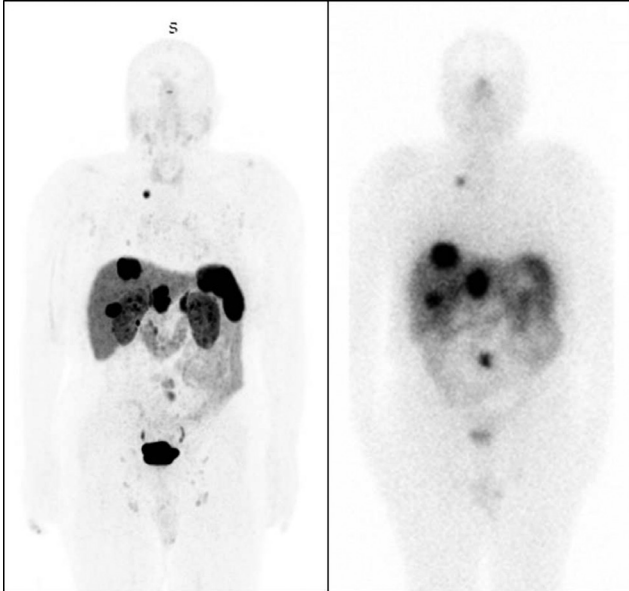
Somatostatin siklik yapıda olan ve vücutta birçok farklı dokuya ait hücrelerden salınan düzenleyici bir peptittir. Doğal somatostatinin 14 ve 28 aminoasitten oluşan iki farklı tipi vardır (sst-14 ve sst-28). Merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev almakla birlikte asıl etkisini hormonal sistemler üzerinde genel inhibitör olarak gösterir. Büyüme hormonu; insülin, glukagon, gastrin, serotonin ve kalsitonin gibi hormonların salınımlarını engellemeyi yanı sıra tümörler üzerinde de antiproliferatif etkinliğe sahiptir. Somatostatin etkilerini hücre membranında yerleşimli reseptörleri aracılığıyla gösterir ve 5 alt tipi (SSTR1-5) tanımlanmıştır (5). Vücutta farklı dokularda fizyolojik olarak bu 5 reseptör alt tipi değişik oranlarda ekspresyon gösterir. Yine benzer şekilde farklı benign ya da malign neoplazilerde de bu 5 alt reseptör tipinin değişik oranlarda ekspresyonu vardır. Ayrıca her tümör tipinde hatta aynı hastada bile farklı metastatik lezyonlar reseptör alt tiplerinin ekspresyonlarında farklılıklar olabilmektedir (6). NET'lerin en önemli özelliği ise diğer tümörlerden farklı olarak çok yoğun somatostatin reseptörü içermeleri ve %98'e varan oranda sstr-2 alt tipinin ekspresyonunu göstermeleridir. Ancak doğal somatostatinin kanda birkaç dakikalık yarı ömrü vardır ve pratik olarak izole edilip kullanılması mümkün değildir. Somatostatin molekülünün reseptöre bağlanan bölümünü koruyarak geliştirilen sentetik somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid) ise *in vivo* olarak plazmada stabil kalmakta ve daha da önemlisi sentetik somatostatin analogları

Tablo 1. Nöroendokrin tümörlerin sınıflandırması

Terminoloji	Diferansiyasyon	Grad	Mitoz	Ki-67 indeksi
NET, G1	İyi diferansiye	Düşük	<2	<%3
NET, G2		Orta	2-20	3-20
NET, G3		Yüksek	>20	>20
NEK, Küçük hücreli (SCNEC)	Az diferansiye	Yüksek	>20	>20
NEK, Büyük hücreli (LCNEC)	Az diferansiye		>20	>20
MINEN	İyi veya az diferansiye olabilir	Değişken	Değişken	Değişken

NET: Nöroendokrin tümör, NEK: Nöroendokrin kanser, MINEN: Mikst nöroendokrin tümörler. Bunlar aynı zamanda adenokanser komponentler içerir

sadece somatostatin reseptör tip-2'ye yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Bu özelliği nedeniyle sentetik somatostatin analogu oktreotid'in radyonüklitler ile işaretlenmesi, olağanüstü özellikleri olan bir radyofarmasötik ve teranostik ajan haline gelmesine yol açmıştır. İyi diferansiye NET'lerin hücre yüzeyinde bulunan yüksek miktardaki somatostatin reseptör tip-2 ekspresyonu, somatostatin analogları (oktreotid) ile işaretlenebilen radyonüklitlerin tümör hücresine taşınabilmesini sağlamaktadır. Bu özellik sayesinde NET'lerde tümör spesifik görüntüleme ve hedefe yönelik radyonüklit tedavi yapılabilmektedir. Somatostatin analoglarının radyonüklitler ile işaretlenmesi NET'lerin hem görüntülenmesinde hem de tedavisinde dönüm noktası oluşturmuştur (Şekil 1). NET'lerin tanısında ve insidansında görülen artışa somatostatin reseptör sintigrafisinin katkısı büyüktür. Ayrıca son yıllarda NET hastalarının yaşam süresinde görülen önemli artışa da radyonüklit tedavinin katkısı büyük olmuştur. Oktreotid peptitinin radyonüklit ile işaretlenmesi ile yapılan peptit radyonüklit reseptör tedavisi (PRRT) ise 20 yılı aşan bir süredir ileri evre NET'lerin sistemik tedavisinde kullanılmakta ve sürekli geliştirilmektedir. PRRT'nin temel etki mekanizması beta veya alfa partikülü yayan bir radyonüklitin somatostatin analogları ile tümör hücresinin içerisine taşınması prensibine dayanır. Terapötik etkinliği oluşturan radyonüklit olarak ise



Şekil 1. Ga-68 DOTA-TATE ile yapılan tanısal oktreotid PET görüntülemesi (Sol) ve Lu-177 DOTA-TATE tedavi sonrası tüm vücut sintigrafisi (Sağ). Teranostik uygulamanın en güzel örneklerinden birisini gösterir.

genellikle beta yayıcılar olan Lutesyum-177 (Lu-177), İtiryum-90 (Y-90) ve yakın geçmişte uygulanmaya başlayan alfa yayıcı olan Aktinyum-225 (Ac-225) kullanılır. PRRT'nin ilk faz 3 çalışması GEP-NET'ler üzerinde yapılmış, 2018 yılı itibarıyla Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi tarafından da onaylanmıştır. Metastatik NET'lerde kullanılan sistemik tedaviler arasında hem sağkalımı en fazla uzatan hem de yaşam kalitesini olağanüstü artıran bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmıştır.

Nöroendokrin Tümörlerde Tedavi Seçenekleri

A. Cerrahi Tedavi

Erken dönemlerde yakalanan olgularda primer tümörün ve/veya kanser hücresi içeren nodüllerin cerrahi olarak çıkarılması hastanın olası kesin tedavisinde en önemli girişimsel yöntemdir. Ancak NET'lerde ilk tanı anında dahi %59,8'inde bölgesel veya uzak metastaz bulunduğu göz önüne alınırsa küratif cerrahi yapılması her zaman mümkün olamamaktadır. Seçilmiş olgularda palyatif veya sitoredüktif cerrahi girişimler de önerilmektedir ki yapılacak girişim genellikle primer tümörün lokalizasyonuna ve etrafını çevreleyen dokulara bağlıdır. Semptomların kontrol altına alınabilmesi ve sistemik tedavinin etkin olabilmesi için yapılan cerrahi girişimlerde en az %90 tümör rezeksiyonu gerektirmektedir. Fakat hastaların %60'ında semptomlar tekrar görülmektedir ve lokalize veya bölgesel metastazları olan bir hastanın 5 yıllık sağkalım oranı %35-80 olarak belirtilmektedir.

B. Somatostatin Analogları

Sentetik somatostatin analoglarının opere edilemeyen ve metastatik NET'lerde hem semptom kontrolü hem de hastalısız sağkalıma olumlu etkisi gösterilen ilk ilaçtır. Üstelik yan etkisi yok denecek kadar azdır. Bu nedenle NET'lerde birinci basamak sistemik tedavi olarak kullanılır. Sentetik somatostatin analoglarının daha uzun yarı ömürlü formülasyonları vardır ve 4 haftada bir intramüsküler enjeksiyonla uygulanan oktreotide (Sandostatin-LAR®) ve lanreotide (Somatuline®) semptomlu veya asemptomatik NET hastalarında ilk kullanılacak ilaçlardır.

Yüksek doz uzun etkili oktreotide ile plaseboya karşı yapılan çalışmada (PROMID) 14,3 aya karşın 6 aylık medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) elde edilmiştir (7). Uzun etkili lanreotide (Somatuline®) ile yapılan faz 3 çalışmasında (CLARINET), tedavi kolunda takip süresinde PFS süresine ulaşılamazken kontrol grubunda medyan PFS 18 ay olarak elde edilmiştir (8). Benzer etki prensibine

sahip ilaçların karşılaştırmasında bu düzeyde farklı sonuçlar çıkması şaşırtıcıdır. Bazı yazarlar bu durumu tedavi yanıtını değerlendirmede kullandıkları anatomik görüntüleme yöntemlerinde PROMID çalışmasında iki çap ölçülen (WHO), CLARINET çalışmasında yalnızca en geniş çapın ölçüldüğü RECIST 1.0 ile değerlendirilmesine bağlamaktadır. Bir diğer önemli durum ise CLARINET çalışmasında daha yüksek hepatik tümör yükü olmasına karşın hastaların majör çoğunluğunun ilk tedavi kontrolünde stabil sonuçlara sahip olmasıdır.

C. Sistemik Tedaviler

Pankreas ve GIS kökenli NET'ler için faz 3 çalışmaları tamamlanan iki hedefe yönelik sistemik tedavi ajanı bulunmaktadır. Bunlardan ilki olan Sunitinib Maleat (Sutent®) bir tirozin kinaz inhibitörü olup vasküler endotelial growth faktörü üzerinden anjiyogenezi hedeflemektedir. Yapılan faz 3 çalışmasında günlük oral Sunitinib tedavisi verilen hastalarda PFS'nin plasebo verilen gruba göre uzadığı bulunmuştur (11,4 aya karşın 5,5 ay) (9). Everolimus ise faz 3 çalışması ile pankreatik NET'lerde etkinliği kanıtlanmış diğer bir hedefe yönelik tedavi ajanı olup mTOR inhibisyonu ile proliferasyonu inhibe etmektedirler. Everolimus tedavisi uygulanan hastalarda PFS kontrol grubuna oranla daha uzun bulunmuştur (11 aya karşın 4,6 ay) (10). Bu iki hedefe yönelik tedavi DSÖ grad 1 ve 2 metastatik GIS ve pankreatik NET'ler için 2012 yılında yayınlanan Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzlarında yer almıştır (11).

D. Radyoterapi

NET'lerin tedavisinde radyoterapinin yeri yoktur veya çok kısıtlı bir alanı vardır. Beyin metastazlarının kontrolü için seçilmiş olgularda kullanılabileceği belirtilmekle beraber PRRT'nin hedef dokuya verdiği radyasyon dozu radyoterapiden çok daha fazladır ve radyoterapi yerine PRRT'nin ön planda değerlendirilmesi gerekir (12).

E. Lokalize Tedaviler

Primer tümör rezeksiyonu yapılmış ancak karaciğer metastaz yükü yüksek olan hastalarda hepatik arterden intra-arteriyel olarak yapılan Y-90-mikroküre tedavisi başarı ile kullanılmaktadır. Y-90 mikroküre tedavisi diğer sistemik tedaviler ve PRRT ile kombine olarak kullanılabilmektedir. Özellikle büyük ve çok sayıda karaciğer metastazları olan hastalarda çok başarılı sonuçlar alınmaktadır. PRRT'den önce veya sonra yapılabilir.

F. Peptit Radyonüklit Reseptör Tedavisi

Peptit reseptör radyonüklit tedavi tümöre spesifik reseptörlere yüksek afinite gösteren radyonüklit işaretli peptitlerin sistemik yoldan uygulanması sonucu hedefe yönelik gerçekleştirilen moleküler bir tedavi yöntemidir. Peptit reseptör radyonüklit tedavide amaç sistemik olarak verilen radyofarmasötiklerin selektif olarak hedef tümör hücrelerini ışınlanmasını sağlamaktır. 1990'lı yılların ortasında metastatik/inoperabl NET'lerin tedavisinde radyoaktif olarak işaretli somatostatin türevlerinin kullanılması sonucu elde edilen umut verici bulgular sonucunda gün geçtikçe tercih edilen tedavi yöntemi olarak yaygınlaşmaya başlamıştır.

Genel olarak radyoaktif işaretli somatostatin analogları siklik oktapeptit (örneğin; Tyr3-octreotide veya Tyr3-octreotate), şelat (örneğin; DTPA, DOTA) ve radyonüklit olmak üzere 3 ana bileşenden oluşur. Bu yapıda peptitler taşıyıcı molekül olarak görev alırlar ve radyonüklitleri hedef hücreye (dokuya) taşınma görevini gerçekleştirirler. Şelat ise peptit ve radyonüklidi birleştirmeyi sağlar (Şekil 2). Somatostatin analogları (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC vb.) beta ışın yayıcıları olan Lu-177, Y-90 veya alfa ışın yayıcısı olan Ac-225 veya Bi-213 ile işaretlenerek radyonüklit tedavi yapılmaktadır. Bu tedavi yöntemi sentetik moleküllerin peptit yapıda olmasından dolayı "Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavi veya PRRT" ismi ile literatürde yer bulmaktadır. Hastalarda tümörlerin yeterli somatostatin tip 2 ekspresyonuna sahip olup olmadığı Ga-68 DOTATATE PET/BT ile yapılan somatostatin reseptör görüntülemesi ile belirlenir. Beta ve alfa partiküllerinin yarattığı DNA hasarı ise tümör hücrelerinde apoptozis veya nekroz ile hücre ölümüne neden olmaktadır. PRRT ile yapılan klinik çalışmalar hastalarda hastalıksız sağkalımı ve genel sağkalımı 5 yıldan (60 ay) fazla uzattığını göstermiştir (Şekil 3). Ayrıca semptomları (diyare, ağrı, hipotansiyon, halsizlik, vs.) ortadan kaldırarak hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde artırdığını ortaya konmuştur.

Metastatik pankreas NET hastalarında, Lu-177 DOTATATE için PFS süreleri 31 aya ulaşmaktadır. Buna karşın Sunitinib ve mTOR inhibitörleri gibi NET hastalarında başarı gösterilen ilaçlarla yapılan tedavilerde ise hastalıksız sağkalım süreleri sadece 11 aydır. Daha da önemlisi PRRT ile %30'a varan oranda objektif cevap (hastalığın belli radyolojik kriterlere göre gerilemesi) alınabilirken, bu iki ilaç da objektif cevap oluşturmamaktadır. Yakın vaktte sonuçlanan uzun dönem sonuçlarında PRRT tedavisinin sürviye 11,7

ay katkısı gözlenmiştir (48,0 ay vs 36,3 ay; $p=0,30$). Bu nedenle PRRT ikinci basamak tedavi ajanı olarak kabul edilmiştir.

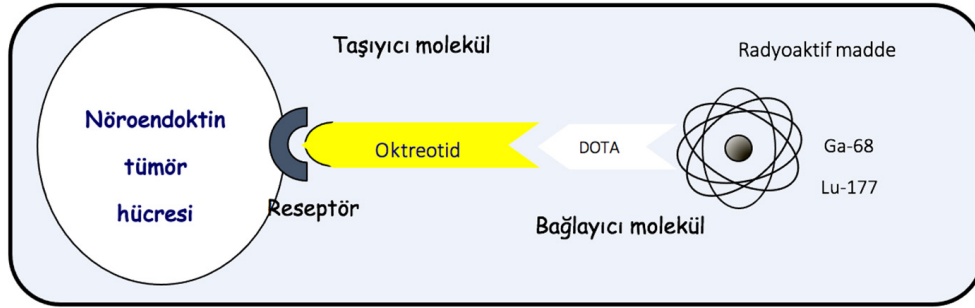
Faz 3 randomize NETTER-1 çalışması, grad 2-3 NET hastalarında yüksek doz SST analoguna karşı Lu-177-DOTA-TATE tedavisinin etkinliğini araştırmaktadır. Bir diğer önemli çalışma ise faz 3 randomize kontrollü COMPOSE çalışmasıdır. Grad 2-3 NET hastalarında Lu-177 DOTA-TATE tedavisini standart tedavi ajanları (CAP-TEM, everolimus ve FOLFOX) ile karşılaştırmayı planlamaktadır.

Peptit Radyonüklit Reseptör Tedavi Endikasyonları

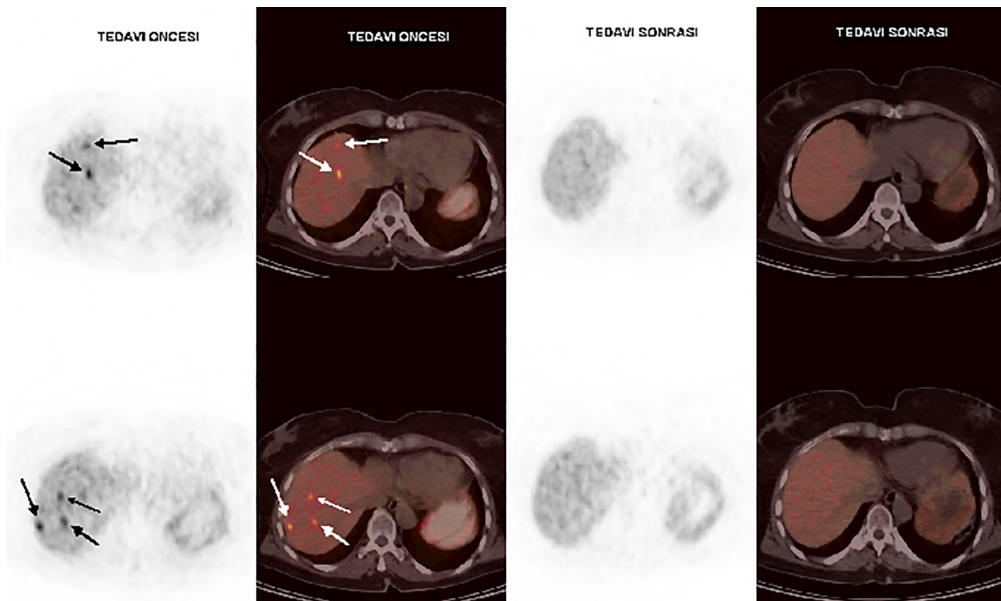
PRRT için temel endikasyon tümör dokusunda yeterli somatostatin reseptör tip 2 ekspresyonunun bulunması

ve hastalığın metastatik veya opere edilemeyen lokal ileri evrede olmasıdır (13). Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS) ve Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu (IAEA), Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM), Kuzey Amerika Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği (SNMMI) ortak kılavuzlarına göre PRRT endikasyonları şöyledir:

- Histopatolojik olarak tanımlanmış iyi diferansiye Grade I-II ve III NET'ler (13),
- Tanı anında metastatik ve hastalık yükü fazla olan (karaciğer, kemik veya organ metastazları) veya somatostatin analogları tedavisi sırasında progresyon gösteren hastalar,
- Somatostatin reseptör sintigrafisinde (Ga-68 DOTA-TATE PET/BT) tümör tutulumunun karaciğer tutulumuyla eş veya daha yüksek olması



Şekil 2. Oktreotid radyofarmasötiği. Oktreotid somatostatin analogudur. Birçok formu vardır. En çok DOTA-TATE kullanılmaktadır



Şekil 3. Dört kür 200 mCi Lu-177 DOTA-TATE tedavisi öncesi ve sonrası Ga-68 DOTA-TATE PET/BT görüntüleri. Karaciğerde çok sayıda izlenen metastatik lezyonların tamamı tedavi sonrası tamamen kaybolmuş

- İleri evre (inoperabl veya metastatik) hastalık varlığı
- En az 3-6 ay yaşam beklentisi olması
- Karnofski Performans skorlamasının %50'den büyük olması

Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavisi Kontrendikasyonları

- Hamilelik veya emzirmenin devam etmesi (14)
- Böbrek fonksiyonlarında azalma (kreatinin klirensi <40 mL/dk)
- Hematolojik fonksiyonlarda bozulma (Hemoglobin <8 gr/dL, trombosit <75x10⁹/L, lökosit <2x10⁹/L)
- Karaciğer fonksiyonlarında azalma (Total bilirübin değerinin normalin 3 katından daha fazla olması, albümin <30 g/L, protrombin zamanının 1,5 katın üzerinde uzamış olması)
- New York Heart Association (NYHA) sınıf III veya IV kalp yetmezliği

Sağlıklı karaciğer parankiminde izlenen fizyolojik sstr-2 ekspresyon düzeyi tümör dokusunda bulunması gereken en düşük radyofarmasötik tutulumu için geleneksel olarak referans kabul edilmekle birlikte kesin bir sınır oluşturmamaktadır (13).

Lu-177 işaretli peptitler için böbrek fonksiyonlarında azalma rölatif kontrendikasyon olarak belirtilmektedir ve yaşa göre beklenen GFR değerlerinin en az %70'i sağlanabiliyorsa tedavi uygulanabilir (13).

Uygulama

PRRT ulusal standartlara uygun radyonüklit tedavi odalarında uygulanır. İnkontinans bulunan olgularda radyoaktif bulaş olasılığı yüksek olduğu için hastaların yatırılması önerilir. Tedavi sonrası ilk 3 gün hastanın çocuk ve hamileler ile yakın temasta bulunmaması önerilir (15). İntravenöz yolla 10-30 dakikalık infüzyon ile uygulanır. Fonksiyonel NET'lere bağlı olarak bilinen karsinoid sendrom, hipotansiyon, hipertansiyon, diyare, hipokalemi, aklorhidri sendromu veya elektrolit bozukluğu olan hastalar tedavi sırasında ve sonrasında belli aralıklarla izlenir. Serotonin 5-HT₃ reseptör antagonistleri (örneğin; ondansetron) radyopeptit öncesi intravenöz olarak antiemetik amaçla uygulanır.

PRRT'de sabit doz kullanılarak veya hastaya göre kişiselleştirilmiş doz seçimi yapılarak tedavi uygulanabilir. Lu-177 DOTA-TATE tedavi uygulamalarında böbreklerin absorbe doz değerlerinde belirlenen limitlere ulaşmadan

22-30 GBq (600-800 mCi) aktivite miktarlarında uygulama yapılabileceği belirtilmektedir (13). Hastaya göre doz seçiminde vücut yüzeyi, hematolojik ve renal faktörler ile hastanın klinik durumu göze alınabilir veya dozimetri çalışması ile birlikte kişiselleştirilmiş doz belirlenebilir. IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzunda Lu-177 DOTA-TATE tedavisinde 5,5-7,4 GBq (150-200 mCi) aktivite miktarlarında ve 2 ile 6 kür olarak 10-12 hafta aralarla uygulanması önerilmektedir. Orta-bağırsak kökenli NET'lerde tamamlanan faz 3 çalışmasında (NETTER) ise 4x7,4 GBq protokolü kullanılmıştır (16). Ancak maksimum güvenli doza kadar uygulamanın genişletildiği olgularda standart 4 kür uygulamaya göre iki kata varan medyan sağkalım sürelerine erişilebilmektedir (17).

PRRT uygulamalarında böbrek toksisitesinin azaltılması amacıyla arjinin ve lizin içeren kombine aminoasit solüsyonları kullanılmaktadır (13). Bu uygulama böbreğin maruz kaldığı radyasyon miktarını ortalama %27 (%9-53) oranında azaltmaktadır (14,18). Pozitif yüklü aminoasitler glomerüllerden filtre edildikten sonra tübüler reabsorpsiyona uğramakta ve PRRT ile kombine uygulanması durumunda radyopeptit ile tübüler reabsorpsiyon aşamasında yarışarak böbreklerde radyoaktif ajanın birikimini azaltmaktadır (19). Aminoasitlerin uygulanmasının böbrek tutulumunu azalttığı ancak muhtemelen mekanizma farklılığı nedeniyle tümör uptake'i üzerinde belirgin bir değişikliğe neden olmadığı da bildirilmiştir (20). Fonksiyon gösteren tek böbreği bulunan olgularda da böbrek fonksiyonu normal sınırlarda ise PRRT güvenle uygulanabilir. Ancak tek böbrekli olgularda uzun dönemde böbrek fonksiyonlarının daha fazla etkilendiği (efektif renal plazma akımında %2-30 azalma) bilinmektedir (21).

Peptit Radyonüklit Reseptör Tedavisinin Diğer Kullanım Yöntemleri

PRRT'de özellikle lokal ileri NET bulunan olgularda olmak üzere seçilmiş hastalarda neoadjuvan olarak uygulanabilir (22). Metastatik hastalarda ve palyatif uygulamalarda daha uzun aralıklarla fraksiyone protokoller önerilirken, neoadjuvan veya regresyon gerekliliği bulunan olgularda daha kısa aralıklarla daha yüksek dozların uygulanması önerilmektedir (22).

İlk 4 kür Lu-177 DOTATATE tedavi serisinde yanıt alınan olgularda ileriki dönem takiplerinde tekrar progresyon geliştiği zaman kurtarma tedavisi uygulanabilir. NET'ler bu aşamada uzun süre stabil kalabildikleri için ikinci seri başlaması için genellikle progresyonun beklenmesi önerilir. Kurtarma tedavilerinin ise başlangıç

uygulamalarında farklı olarak 2 kür seriler şeklinde ve her bir seride 15 GBq dozu geçmeyecek şekilde uygulama yapılması önerilmektedir.

Lu-177 DOTA-TATE'in intraarteriyel olarak karaciğer metastazlarında uygulaması seçilmiş olgularda denenebilir. Bu konudaki oldukça kısıtlı deneyime göre sistemik uygulamaya göre çok daha yüksek tedavi oranına ulaşılabilir (kısmi yanıt %75) ancak hematolojik yan etkilerin de sistemik uygulamaya göre daha belirgin olduğu unutulmamalıdır (23). Klasik olarak somatostatin reseptörlerinin hedeflenmesi için agonistler kullanılmakla birlikte yakın tarihte yapılan prelinik ve kısıtlı klinik çalışmalarda somatostatin reseptör antagonistlerinin çok daha yüksek reseptör afinitesine ve retansiyon zamanlarına sahip olduğu gösterilmiş, tedavi ve görüntüleme için analoglara oranla daha başarılı olabileceği belirtilmiştir (24).

Lu-177-DOTA-TATE ile diğer sistemik tedavilerin kombine olarak kullanılması uzun yıllardır araştırılmaktadır. Pankreatik kökenli NET'lerde kapasitabin-temozolomid ile Lu-177 DOTA-TATE kombinasyonunda objektif yanıt oranları %80'e ve PFS süreleri ise 4 yıla kadar ulaşmaktadır. Bu protokolde oral kapasitabin tedavisinin 1500 mg/m² dozunda PRRT'den 5 gün önce başlayıp 14 gün süre ile devam etmesi ve protokolün son 5 gününde ise 200 mg/m² oral temozolomid kullanılması önerilmektedir (25). PRRT sırasında tek başına kapasitabin kullanılması durumunda ise 1650 mg/m² doz önerilmektedir. Temozolomid ile kombine protokolde daha belirgin trombositopeni izlenmekle birlikte genel olarak sınırlı hematolojik toksisite izlenmiştir.

Tedavi Yanıtları

Lu-177 DOTATATE tedavisinin retrospektif serilerinin meta-analizinde pankreas kökenli somatostatin reseptör (+) NET'lerde hastalık kontrol oranı (Stabil, Kısmi Yanıt ve Tam yanıt alınan olgular) %83 medyan PFS 25-34 ay; medyan genel sağkalım ise 42-71 ay bulunmuştur (Şekil 2) (26). Pankreas dışındaki gastroenteropankreatik NET'lerde yapılan Faz 3 çalışmasında (NETTER-1 çalışması) PFS tedavi kolunda >30 ay, yüksek doz SST-analoğu kolunda ise 8,4 ay olarak bulunmuştur. NETTER-1 çalışmasının uzun dönem sonuçlarında 11,7 ay sağkalım avantajı gözlenmiştir (48,0 ay vs 36,3 ay; p=0,30) (27). Fonksiyonel NET'lerde ise tedavinin başarı oranı %82'ye kadar ulaşabildiği gösterilmiştir (28). Metastatik feokromasitoma ve paraganglioma tanılı olgularda da diğer NET'lere

benzer tedavi yanıtları elde edilmekle birlikte ilave olarak semptom (örneğin; hipertansiyon) kontrolüne de katkı sağlamaktadır (28).

Daha önce 3-4 kür PRRT uygulanmış ve yanıt alınmış olgularda takip sırasındaki progresyon izlendikten sonra yapılan kurtarma (Salvage) amaçlı tekrar Lu-177 DOTATATE uygulanan olgularda tam yanıt %1, kısmi yanıt %18,2, stabil hastalık %45,4, progresyon ise %33,3 bulunmuştur. Bu olgularda medyan PFS ise 13 ay olmuştur (29). Başka bir çalışmada ise kurtarma (tekrar) tedavisi alan 181 olguda kısmi yanıt %15,5, stabil hastalık %59,5, medyan PFS 14,6 ay, tüm Lu-177 DOTATATE uygulamalarının genel sağkalımı ise 80 ay bulunmuştur. Bu sonuçlara göre başlangıçta PRRT'den fayda gören tüm olgularda, ilerleyen aşamalarda tekrarlayan PRRT uygulamaları tedavi seçenekleri arasında öncelikli olarak düşünülmelidir. Bu tekrar tedavilerde maksimum tolere edilebilir doz limitleri göz önünde bulunmalı ve iki kür seriler şeklinde uygulamalar yapılmalıdır.

Sistemik bir radyasyon tedavisi olmasının avantajıyla PRRT'nin belirgin palyatif etkisi bulunmaktadır. Faz 3 çalışması (NETTER) sırasında hastaların semptomlarının takibinde yaşam kalitesi indeksinde %10 azalma yaşanmaya kadar geçen süre kontrol kolunda 6,1 ay iken, PRRT kolunda 28,8 ay bulunmuştur (30).

Lu-177 DOTATATE tedavisi ile Everolimus, pankreas NET için Sunitinib tedavilerini birbirleri ile karşılaştırmada çeşitli güçlükler vardır. Bunlardan ilki hasta seçimindeki heterojenite olarak sınıflandırılabilir. Örneğin Sunitinib faz 3 çalışmasında, metastatik ya da non-rezektabl pankreas NET tanılı hastalarda hepatik tümör yükü açısından PROMID ya da CLARINET çalışmasındaki gibi bir alt sınıflandırma içermemektedir. İkincisi ise çalışmaların dizaynında farklı radyolojik değerlendirme kriterlerinin kullanılmış olmasıdır (WHO, RECIST 1.0, RECIST 1.1...vb.).

Yan Etkiler

PRRT sonrasında uygulanan doza göre genellikle geçici lökopeni ve trombositopeni meydana gelir. Ciddi (grad 3 veya 4) hematotoksiste ise 2-8 hafta sonra %4-5 hastada meydana gelir. Bunların da arasında sırasıyla en sık lökopeni ve trombositopeni, nadiren de transfüzyon gereken ciddi anemi bulunmaktadır (31). Hematotoksiste için en önemli risk faktörleri başlangıçta sitopeni bulunması ve azalmış böbrek fonksiyonudur (düşük GFR). Yaygın kemik metastazlarının bulunması ve daha önce uygulanan sitotoksik tedavilerin hematotoksiteyi artırabileceği kabul edilir. Splenektomi

öyküsünün bulunması ise hematotoksisite için koruyucu faktör olarak gözükmetedir.

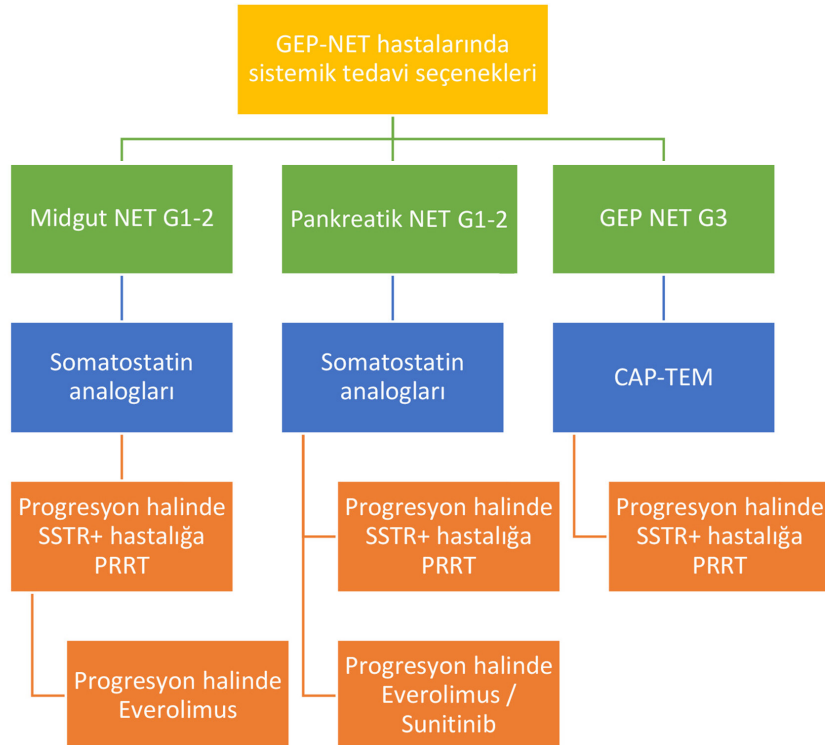
PRRT'nin yan etki profili, Everolimus ve Sunitib'e göre çok daha düşüktür. Everolimus tedavi grubunda hastaların yaklaşık %12'sinde grade 3-4 yan etkiler nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Sunitib faz 3 çalışmasında bağımsız veri ve güvenlik izleme komitesi, sunitinib çalışmasını erken sonlandırmıştır. Pankreas NET gibi daha hafif seyreden bir hasta kolunda yapılan bu çalışmada gerek tedavi ve gerek plasebo gruplarında, PRRT ya da SSA tedavilerinde izlenmeyen düzeyde şaşırtıcı erken mortalitenin izlenmesi (%10 tedavi, %25 plasebo kolu) şaşırtıcı olduğu kadar ürkütücüdür. Everolimus ile sunitinib'i yan etki profili açısından araştıran bir başka çalışma grubu, Sunitinib kullanan hastaların %33'ünde ciddi (grad 3 ve üzeri) nötropeni, %19'unda ciddi anemi ve %11'inde ciddi diyare gözlemlemiştir. Bu bulgular ışığında geliştirdiğimiz tedavi uygulaması akış şeması Şekil 4'te gösterilmiştir.

Alfa Partikül Yayıcılar ile PRRT

Alfa partikül yayıcı radyonüklitler ile yapılan tedaviler de son yıllarda büyük ilgi uyandırmaktadır. Alfa partikülünün doku içerisinde kısa etkili olması

(<0,1 mm) tümör hücrelerine selektif olarak yüksek radyasyon dozları uygulanırken çevre dokuların korunabilmesini sağlar. Çok yüksek olan lineer enerji transferi sayesinde DNA'da çift sarmal kırığı yapması, bunun da oksijenasyon veya hücre siklusundan bağımsız olarak sitotoksik etki yaratabilmesi sayesinde yüksek tedavi etkinliğine ulaşmakta ve beta radyasyonuna direnç bulunan olgularda da uygulanabilmektedir (32). Ancak Ac-225-PRRT ile kısıtlı sayıda yayın bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada 40 hasta dahil edilmiş ve Ac-225 DOTATOC tedavisinin ön sonuçlarına göre tek doz 50 MBq veya iki doz 25 MBq Ac-225 DOTATOC uygulamasının güvenli olduğu bildirilmiştir (32,33). Prospektif ve 32 metastatik NET tanılı hastayı içeren bir çalışmada ise Ac-225 DOTATATE tedavisine %62,5 objektif yanıt alınmıştır (34). Ac-225 DOTATATE tedavisi alfa partikülünün menzilin çok kısa olması nedeniyle Lu-177 DOTATATE tedavisinden sonra da güvenle kullanılabilmesini sağlar.

Yakın vakitte yayınlanan bir çalışmaya göre, 39 hastanın 5 yıllık takibinin sonucunda, Ac-225 DOTATATE tedavisinin 20 MBq/kür şeklinde 4 aylık aralıklar ile toplamda 60-80 Mbq dozun ileri evre hastalıkta uygulanmasının güvenli olduğu belirtilmiştir (35).



Şekil 4. Nöroendokrin tümörlerde tedavi seçeneklerinin akış şeması (kişisel görüş)

Sonuç

PRRT, NET tedavisinde hayat kalitesi, medyan PFS ve genel sağkalım avantajı ile diğer tedavi alternatiflerine göre belirgin üstünlüğe sahiptir. Ac-225 DOTATATE uygulanması, AT ile NET tedavisindeki etkinliğin daha üst düzeylere ulaşması açısından umut vericidir.

Kaynaklar

- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
- Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001;92:2204-2210.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
- Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76:182-188.
- Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, et al. Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:86-88.
- 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.
- Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology* 2017;104:26-32.
- Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-233.
- Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol* 2017;28:339-343.
- Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
- 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.
- Pavel M, Grossman A, Arnold R, et al. ENETS consensus guidelines for the management of brain, cardiac and ovarian metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010;91:326-332.
- Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
- Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009;90:220-226.
- Mittra ES. Neuroendocrine Tumor Therapy: 177Lu-DOTATATE. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211:278-285.
- 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.
- Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, et al. Prospective observational study of 177Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:970-988.
- Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004;80:394-424.
- Rolleman EJ, Melis M, Valkema R, Boerman OC, Krenning EP, de Jong M. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1018-1031.
- Jamar F, Barone R, Mathieu I, et al. 86Y-DOTA0)-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)--a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:510-518.
- Svensson J, Hagmarker L, Magnander T, Wängberg B, Bernhardt P. Radiation exposure of the spleen during (177)Lu-DOTATATE treatment and its correlation with haematological toxicity and spleen volume. *EJNMMI Phys* 2016;3:15.
- Sowa-Staszczak A, Pach D, Chrzan R, et al. Peptide receptor radionuclide therapy as a potential tool for neoadjuvant therapy in patients with inoperable neuroendocrine tumours (NETs). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1669-1674.
- Limouris GS, Karfis I, Chatzioannou A, et al. Super-selective hepatic arterial infusions as established technique ('ARETAIEION' Protocol) of [177Lu]DOTA-TATE in inoperable neuroendocrine liver metastases of gastro-entero-pancreatic (GEP) tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56:551-558.
- Wild D, Fani M, Behe M, et al. First clinical evidence that imaging with somatostatin receptor antagonists is feasible. *J Nucl Med* 2011;52:1412-1417.
- Claringbold PG, Turner JH. Pancreatic Neuroendocrine Tumor Control: Durable Objective Response to Combination 177Lu-

- Octreotate-Capecitabine-Temozolomide Radiopeptide Chemotherapy. *Neuroendocrinology* 2016;103:432-439.
26. Ramage J, Naraev BG, Halfdanarson TR. Peptide receptor radionuclide therapy for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2018;45:236-248.
 27. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al. 177 Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1752-1763.
 28. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3278-3287.
 29. Sabet A, Haslerud T, Pape UF, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with 177Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:205-210.
 30. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With 177Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2578-2584.
 31. Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA, et al. Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1802-1811.
 32. Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with 225Actinium and 213Bismuth. *Curr Radiopharm* 2018;11:200-208.
 33. Nicolas GP, Morgenstern A, Schottelius M, Fani M. New Developments in Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* 2018;jnumed.118.213496.
 34. Ballal S, Yadav MP, Bal C, Sahoo RK, Tripathi M. Broadening horizons with 225Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to 177Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:934-946.
 35. Kratochwil C, Apostolidis L, Rathke H, et al. Dosing 225Ac-DOTATOC in patients with somatostatin-receptor-positive solid tumors: 5-year follow-up of hematological and renal toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021 Aug 26.



Peptid Reseptör Radyonüklit Tedavide Dozimetri Gerekli Mi?

Is Dosimetry Necessary in the Treatment of PRRT?

Seval Beykan¹, Türkay Toklu¹, Nalan Alan Selçuk²

¹Würzburg University, Department of Nuclear Medicine, Würzburg, Germany

²Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, İstanbul, Türkiye

Öz

Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency - EMA) ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (United States Food and Drug Administration - FDA) onayı bulunan Lu-177 DOTATATE peptid reseptör radyonüklit tedavisi (PRRT) son yıllarda özellikle nöroendokrin tümörlerinin (NET) tedavisi için Nükleer Tıp'ta sıklıkla tercih edilen bir uygulama yöntemidir. Lu-177 DOTATATE PRRT'de optimal tedavi yönelimi henüz detaylıca standardize edilmediğinden son yıllarda bu konu ile ilgili gerek tedavi takip gerekse de tedavi yanıtı değerlendirilmesini konu alan makaleler oldukça ilgi görmektedir. Bu derlemede Lu-177 DOTATATE PRRT'de hastaya özel dozimetri yapılmasının gerekliliğine ilişkin düzenlemelerin mevcut durumunun ve konu ile ilgili yayın sonuçlarının derlenmesi amaçlanmıştır. İlaveten Lu-177 PRRT için uygulanabilir mevcut dozimetri yaklaşımları limitasyonları ile birlikte genel olarak özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Lu-177 dozimetri, neden dozimetri, dozimetri yönetmeliği, hastaya özel dozimetri

Abstract

The usage of European Medicines Agency and United States Food and Drug Administration approved Lu-177 DOTATATE for the peptide receptor radionuclide therapies especially for the patients with Neuroendocrine tumors are accelerating continuously in the past years. Since the optimal treatment schedule concerning the Lu-177 DOTATATE PRRT was not standardized yet, it is a hot topic in research area. In this manuscript, the main aim is to summarize the current status of the regulations regarding to the patient-specific dosimetry in the Lu-177 DOTATATE PRRT including the results of the related studies. In addition, dosimetry approaches for the Lu-177 DOTATATE PRRT as well as their limitations were reviewed briefly.

Keywords: Lu-177 dosimetry, why dosimetry, regulations for dosimetry, patient-specific dosimetry

Giriş

Bundan 25 yüzyıl önce Hipokrat tarafından kişiselleştirilmiş tedavinin, diğer bir deyişle dozimetrisinin önemi şu sözlerle öngörülmüştür "Hiçbir kötü veya yan etki eklemeyin ve etkinlik için ne gerekiyorsa yapın". Bu söz halihazırda bugün 21. yüzyılda tıbbın her alanındaki uygulamada olduğu gibi gerek Nükleer Tıp gerekse de radyasyon onkolojisinde temel ilke olarak kabul görmektedir.

Dozimetri; bir radyofarmasötikğin emisyonlarıyla ilişkili enerji birikimi ile hastanın vücudu arasındaki etkileşimi tanımlar ve klinikte hastaya özel optimal tanı ve tedavi aktivitesinin belirlenmesine rehberlik eder. Buna ilaveten, sağlıklı organlarda ve tümörlerde, uygulanan tedaviden ötürü meydana gelen veya gelebilecek hasarın, hesaplanan doz miktarları ile ilintili olarak değerlendirilmesine olanak sağlar (1).

Radyasyon onkolojisinde kişiye özel dozimetri yapılmaksızın eksternal ışın tedavisi, brakiterapi veya

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. rer. nat. Seval Beykan; Phd, Würzburg University, Department of Nuclear Medicine, Würzburg, Germany

E-posta: seval_beykan@hotmail.com

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

radasyon içeren diğer tedavileri uygulamak ve bu konuyu tartışmaya açmak mümkün değilken, Nükleer Tıp departmanlarında uygulanan nöroendokrin tümörlerin tedavisinde [uygulanan Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavisi (PRRT) de buna bir örnek olarak gösterilebilir] dozimetri sıcak bir tartışma konusudur.

Radyasyon onkolojisinde kişiye özel dozimetri hesaplamaları tedavi planlamasında yer alırken PRRT gibi Nükleer Tıp uygulamalarında dozimetri güncel bir tartışma konusudur. Dozimetriyi PRRT'de tartışmaya açık hale getiren başlıca neden: Avrupa Birliği'nin 2013 yılında yayınlanan ve 2018'de yürürlüğe giren Euratom 59 resmi direktifi ile Lu-177 DOTATATE PRRT mevzuatını içeren Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency* - EMA), Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (*United States Food and Drug Administration* - FDA) dokümanları arasındaki çelişkidir.

Avrupa Birliği'nin 2013 yılında yayınlanan 59 Euratom resmi direktifinde (2) radyoterapötik uygulamalarda kişiselleştirilmiş dozimetriyi zorunlu hale getirilmiştir.

ECD 2013/59/Euratom, 56. Madde (2,3):

"Hastaların radyoterapötik amaçlarla tüm tıbbi radyasyon etkileşimlerinde, hedef hacimlerin maruziyetleri bireysel olarak planlanmalı ve hedef dışı hacimlere ve dokulara verilen dozların makul, en düşük seviyede olması ve tedavinin amaçlanan radyoterapötik amacı ile tutarlı olması dikkate alınarak bunların iletimi uygun şekilde doğrulanmalıdır."

İlgili kuralda ayrıca, bir sağlık fiziki uzmanının uygulamaya katılım düzeyi de üç kategoride belirlenmiştir:

- Standartlaştırılmamış terapötik Nükleer Tıp uygulamalarında, bir sağlık fiziki uzmanı yakından ilgilenecektir.
- Standartlaştırılmış terapötik Nükleer Tıp uygulamalarında, bir sağlık fiziki uzmanı dahil edilecektir.
- Diğer tıbbi radyolojik uygulamalar için, konularda danışma ve tavsiye için bir sağlık fiziki uzmanı dahil edilecektir.

2013 yılında yayınlanan 59 Euratom resmi direktifi, 6 Şubat 2018 itibarıyla yürürlüğe girmiştir.

2013-2018 zaman aralığında Lu-177 DOTATATE PRRT, EMA (Onay: 2017) ve FDA (Onay: 2018) tarafından lisanslandırılmıştır. Fakat EMA ve FDA ilgili mevzuatlarında, dozimetri ile ilgili herhangi bir yaptırımın veya dozimetri konusunun geçtiği herhangi bir atfın bulunmaması, FDA (2018) ve EMA (2017) mevzuatları ile 59 Euratom resmi direktifi (2013) arasında çelişki oluşturmaktadır. Ayrıca, gerek EMA gerekse de FDA mevzuatlarında Lu-

177 DOTATATE PRRT'nin her bir hasta için sabit aktivite miktarına dayandırılması, Lu-177 DOTATATE PRRT'yi bir çeşit radyoaktif kemoterapi pozisyonuna sokarak oldukça sofistike altyapı bilgisi gerektiren Nükleer Tıp uygulama alanının etkinliğini de çelişkiye düşürmektedir.

EMA ve FDA'nın Lu-177 DOTATATE PRRT ile ilgili mevzuatlarındaki dozimetri konusundaki eksikliğin yarattığı tartışmalar devam ederken, 2017 senesinde Avrupa Birliği 59 Euratom resmi direktifleri İngiltere İyonize Radyasyon (Tıbbi Maruziyet) Yönetmeliğine [The UK IR(ME)R regulations] dahil edilmiştir (4). Akabinde İngiltere Sağlık Bakanlığı'na bağlı radyoaktif maddelerin uygulanma yönetmeliğinden sorumlu danışma kurulu ARSAC 2021 Şubat ayında 59 Euratom resmi direktifleri doğrultusundaki düzenlemeleri içeren komite kılavuzunu yenileyerek yayınlamıştır (4). ARSAC 2021 kılavuzunda radyoterapötik uygulamalarda kişiselleştirilmiş dozimetri zorunlu hale getirilmiştir.

Avrupa ve İngiltere'de radyoterapötik tedavilerde kişiselleştirilmiş dozimetri yavaş yavaş ilgili yönetmeliklerde ve kılavuzlarda yerini alırken, ülkemizde dozimetri yapan departmanlar bulunsa da henüz konuyla ilgili bir resmi bildirme bulunmamaktadır.

Dozimetrimin Nükleer Tıp uygulamalarına olan katkısı, yeni geliştirilen Nükleer Tıp uygulamalarındaki etkin rolü ve gerekliliği birçok bilimsel yayında karşımıza çıkmaktadır (5,6,7,8,9,10,11,12).

PRRT'de dozimetri konusu ile ilgili Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) dozimetri komitesinin ciddi ve yoğun çalışmaları günümüzde de sürmektedir. Konuyla ilgili en güncel yayın, Nükleer Tıp tedavileri için 2013/59/ Euratom Direktif beyanlarının nasıl yorumlanacağı konusunda rehberlik sağlamak amacı ile genel ama kapsamlı bir özet niteliğinde olan 2021 tarihli EANM bildirisi (2). Bu yayınla 2013/59/Euratom, EMA ve FDA mevzuatlarındaki dozimetri ile ilgili çelişkili duruma bir ara yol bulma hedeflenmiştir. Optimize edilmiş, doğruluğuna tam güvenilir bir dozimetri yöntemi henüz standardize edilmediğinden gerek 2021 tarihli EANM bildirisinde gerekse de EANM'nin kılavuzlarında ve MIRD Pamphlet No. 26 yayınında; Lu-177 DOTATATE PRRT'de dozimetrimin "tercihe dayalı önerilir" olarak (2,8,13), diğer radyofarmasötiklerle yapılan PRRT'de ise dozimetrimin "gerekli önerilir" olarak nitelendirilmesi, dozimetri tartışmalarındaki mevcut çelişkiyi gidermediği gibi tartışmalara farklı bir boyut getirmiştir.

Lu-177 DOTATATE PRRT'nin yaygınlaşması ile birlikte, mevcut çelişkiye ek olarak dozimetri konusunda yeterli donanıma sahip sağlık fiziki uzmanının

eksikliği, doğruluğuna tam güvenilir optimal dozimetri metotlarının henüz standardize edilmemiş olması, sabit aktivite ile yapılan Lu-177 DOTATATE PRRT'de böbrek toksisitesi görülme sıklığının azlığı (5,14,15), Nükleer Tıp departmanlarında kullanılan teknolojik cihazların limitasyonlarından kaynaklı dozimetriye elverişli ortam sağlanamaması ve Nükleer Tıp departmanlarındaki yoğun klinik çalışma rutinini uygulamak durumunda kalan teknikerin çalışma yoğunluğu ve tekniker sayılarındaki azlıklar gerekçe gösterilerek "PRRT'de dozimetri gerekli mi?" sorusu günümüze kadar gelmiştir.

Yukarıdaki paragrafta listelenen gerekçelerin yanı sıra PRRT'de dozimetriyi içeren çalışmaların sonuçlarına göre elde edilen bilimsel veriler, dozimetrisinin gerekliliğinin sorgulamaya açık olmadığını, ancak dozimetri ile hasta güvenliğini tehdit etmeyen optimal tedavi aktivitesinin ve optimal tedavi fraksiyon sayısının belirlenebileceğini ve yine ancak dozimetri ile tedavi yanıtının artırılmasının mümkün kılınabileceğini göstermekle beraber optimal dozimetri metotlarının en erken zamanda belirlenmesinin gerekliliğini ortaya çıkartmıştır. Menda ve ark. (16) 2018 yılında yayınladıkları, 25 Nöroendokrin tümörü olan hasta verisini içeren Y-90 tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) görüntülerine dayanan post-dozimetri çalışmasında, hastalarda değişken böbrek dozları gözlemlediklerini raporlamış ve dozimetrisinin gerekliliğine değinmişlerdir. 2017 yılında 51 hasta ile Sundlov ve ark. (17), 2018 yılında 200 hasta ile Garske-Roman ve ark. (18) ile 2019 yılında 52 hasta ile Del Prete ve ark. (19) da Lu-177 SPECT/BT görüntüleme tekniğine dayanan dozimetri çalışmalarını yayınlamışlardır. Sonuç olarak Lu-177 PRRT için önerilen $4 \times 7,4 \text{ GBq}$ PRRT uygulamasının sırası ile hastaların %73'ünü [Sundlov ve ark. (17)], %49'unu [Garske-Roman ve ark. (18)], %85'ini [Del Prete ve ark. (19)] tedavi etmede yetersiz kaldığını belirtmişlerdir. Daha etkin bir tedavi yanıtı için ise dozimetriye dayanan tedavi uygulamalarına gerek duyulduğunu belirtmişlerdir. Benzer diğer yayınlarda, PRRT uygulamalarında optimal tedavi fraksiyon sayısının standardize edilmediği, daha iyi tedavi yanıtlarının optimal fraksiyonlama ile alınabileceği ve optimal fraksiyonlama için dozimetriye gereklilik duyulduğu belirtilmiştir (20). İlaveten sabit/ampirik aktivite enjeksiyonuna dayanan PRRT uygulamalarını içeren yayınlarda (5), hastaların klinik profilleri birbirlerine neredeyse birebir benzer olduğu durumlarda bile, yapılan post/semi dozimetri ile hastalarda hesaplanan değişken böbrek dozlarının ve değişken tedavi yanıtının

gözlemlendiği belirtilmiş akabinde gözlemlenen bu farklılıklardan dolayı da dozimetrisinin gerekliliğine atıfta bulunulmuştur (20).

Konuyu özetleyecek olursak; PRRT ile ilgili olarak Avrupa Birliği'nin Euratom 59 resmi direktifi ile EMA ve FDA dokümanları arasındaki çelişki giderilip, PRRT'de optimal dozimetri metotları standardize edildiği zaman "PRRT'de dozimetri gerekli mi?" sorusunun tarihe karışması ve aynı radyoterapide olduğu gibi PRRT'de de kişiselleştirilmiş tedavinin tartışmaya kapalı bir konu haline gelmesi kaçınılmaz bir durumdur.

Mevcut ve yeni geliştirilen PRRT uygulamalarında en önemli eksikliğimiz olan kişiselleştirilmiş, güvenli, en verimli tedavi yanıtını hedefleyen ve doğruluğuna güvenilir optimal dozimetri yönteminin erken zamanda belirlenmesi oldukça önem taşımaktadır. Bu gereklilik bir tek; aynı dozimetri metodolojilerinin kullanıldığı çok-merkezli ve birbiriyle karşılaştırıldığı bilimsel çalışmalara yapılarak giderilebilir.

Bu noktada "PRRT'de dozimetri gerekli mi?" sorusu yerine "PRRT'de güvenli koşullar sağlanarak kişiselleştirilmiş en etkili tedavi yanıtını hedefleyen, doğruluğuna güvenilir bir dozimetri yapılabilir mi?" sorusuna odaklanmak tedavi etkinliklerinin artırılması ve yeni geliştirilen tedavilerin Nükleer Tıp'a kazandırılıp Nükleer Tıp uygulama alanının etkinliğinin genişletilmesi açısından çok önemlidir.

Tüm kişisel yaklaşımlardan ve fikirlerden bağımsız olarak bilinmelidir ki 2013/59/Euratom Direktif beyanları koşulsuz ve yeterince açık olduğundan, direktifin doğrudan yaptırım niteliği vardır. Henüz tam optimize edilmiş bir dozimetri metodu yetkili kurumlarca belirlenmemiş olmasına rağmen PRRT'de birçok yolla dozimetri yapmak mümkündür. PRRT'de dozimetri konusuna detaylara girmeden genel olarak değinmek gerekirse:

Lu-177 radioizotopunun kullanıldığı PRRT'de Lu-177 radyoizotopunun fiziksel özellikleri ve gama ışınlarının olması, Lu-177 PRRT'de optimal tedaviyi hedefleyen doğruluğuna güvenilir bir dozimetriye imkan sağlamaktadır. Lu-177 PRRT için; Lu-177 radyoizotopu (yarı ömür: 160 saat) kullanarak pre/semi/post dozimetri yapmak mümkündür (21). Bazı durumlarda tümör boyutu ve klinik faktörlere bağlı olarak PRRT'de Y-90 radyoizotopu kullanılabilir veya Lu-177 radyoizotopu Y-90 radyoizotopu ile kombine edilip uygulanabilir (8). Bu noktada Y-90 PRRT'de Y-90 radyoizotopunun gamasının bulunmamasından dolayı, dozimetri için gerekli olan görüntüleme tekniklerinden verimli bir

şekilde yararlanılamadığından, doğruluğuna tam güvenilir bir dozimetri uygulanabilmesi pek mümkün olmamasına karşın yine de çeşitli dozimetri metotları uygulanabilir. Y-90 dozimetrisi için Lu-177, In-111 veya Y-86 radyoizotopunun kullanıldığı yayınlar mevcuttur (9,22). Burada iki farklı radyoizotop kullanımından kaynaklı oluşabilecek biyokinetik farklılıkların ortaya çıkarılabileceği sonuçlar göz ardı edilmemelidir.

PRRT'de tedavi aktivitesi miktarını sınırlayan organlar böbrekler ve kemik iliğidir. Dolayısı ile öncelikli hedef güvenli tedavi uygulama olduğundan, bu iki organ dozimetri yapılırken odak noktası olarak belirlenirler. National Council on Radiation Protection and Measurements'e (Ulusal Radyasyondan Korunma ve Ölçümler Konseyi - NCRPM) göre böbreklerin 23 Gy'lik soğurulmuş doza maruz kalması hastaların %5'inde 5 yıl içerisinde deterministik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Kemik iliği hipoplazisinin engellenmesi için ise kemik iliğinin 2 Gy'den yüksek dozlara maruz kalmaması gerektiği bilgisi kabul görmektedir. NCRPM raporundaki 23 Gy böbrek ve 2 Gy kemik iliği soğurulmuş doz limitleri eksternal radyoterapiye dayanmaktadır. Eksternal radyoterapi ve radyonükleer tedavi sonucunda hesaplanan soğurulmuş dozların aynı hücre ölüm etkisine yol açmadığı bilinmekle beraber hala 23 Gy ve 2 Gy referans olarak alınmaktadır (23). Henüz birebir bu konuyu hedef alan bilimsel bir yayın bulunmamakla birlikte yapılan klinik ve dozimetri çalışmalarının sonucunda; kabul gören 23 Gy böbrek limit doz değerinin tam anlamıyla birebir limit doz değeri olarak böbrek toksisitesini yansıtmadığı sonucuna varılmış ve 23 Gy böbrek limit doz değerinin olması gerekenden düşük olduğuna vurgu yapılmıştır (5).

23 Gy böbrek ve 2 Gy kemik iliği soğurulmuş doz limitlerini referans alıp PRRT'de uygulanabilecek birden fazla dozimetri yöntemi mevcuttur. Kısaca PRRT'de uygulanabilecek Pre/Peri/Post dozimetri yaklaşımlarından bahsedecek olursak (24):

PRRT'de böbrek/kemik iliği/organ/tümör dozimetrisi için (25,26,27);

i. 3D (SPECT/BT) (çoklu, ardışık) görüntülere dayanan dozimetri yöntemi

ii. 2D (tüm vücut planar) görüntülere dayanan dozimetri yöntemi

iii. Tüm vücut planar görüntülere ile bir SPECT/BT görüntüsünün kombine edilmesine dayanan dozimetri yöntemi

iiii. Enjeksiyondan ~96 saat sonra çekilen tek bir SPECT/BT görüntülemesine dayanan dozimetri yöntemi olarak ele alabiliriz.

Bu metotlar arasından gerek kemik iliği ve böbrekler gerekse de diğer sağlıklı organlar ve hasar verilmesi planlanan tümörler için doğruluğuna en çok güvenilen dozimetri yönteminin; ardışık SPECT/BT görüntülerine dayanan dozimetri yöntemi olduğu kabul edilir. Fakat çekim zamanının daha az olması ve Nükleer Tıp bölümlerinde çalışan tekniker ekibin iş yoğunluğu dikkate alındığında ardışık tüm vücut planar görüntüleri ile bir SPECT/BT görüntüsünün kombine edilerek yapılan dozimetri metodunun veya sadece tüm vücut planar görüntülerine dayanan dozimetri metodunun tercih edildiği yayınların sayısı ardışık SPECT/BT görüntülerinin kullanıldığı yayınlardan daha fazladır. Seçilecek dozimetri yöntemi oldukça önemlidir çünkü kullanılan yöntemin limitasyonuna bağlı olarak böbrek/kemik iliği/organ/tümör için hesaplanan soğurulan doz değerleri gerçekte olduğundan daha az veya daha fazla olarak hatalı hesaplanabilirler. Özellikle tüm vücut planar görüntülerin kullanıldığı dozimetride gözlemlenen üst üste binen organ sayımları (2D-organ-count overlays), hatalı hacim ölçümü, uygulanan 2D-atenüasyon düzeltme yöntemi ve uygulanan 2D-background çıkarma yöntemleri hesaplama hatalarına neden olabilir (28). En yeni dozimetri yöntemi olarak karşımıza çıkan Lu-177 DOTATE enjeksiyondan yaklaşık 96 saat sonra yapılan tek SPECT/BT görüntülemesine dayanan dozimetri yöntemi (27) pratik olmasından dolayı oldukça ilgi çekmektedir.

PRRT'de kemik iliği dozimetrisi için (20,29) yukarıda sıralanan ve tümör içermeyen vertebra alanını hedef alan 2D/3D görüntüleme yöntemlerine ek olarak çoklu kan örneklerine dayanan dozimetri yaklaşımı da mevcuttur (30). Görüntüleme tekniklerini içeren dozimetri yöntemi daha doğru olarak değerlendirilse de ilgili alanda tümör olmasından kaynaklı limitasyonlar yüzünden hastalardan alınan çoklu kan örnekleri ile de kemik iliği dozimetrisi yapılabilmektedir.

Henüz yukarıda bahsedilen tüm bu dozimetri yaklaşımlarını kullanıp birbiriyle direkt karşılaştıran çok merkezli bilimsel verileri içeren bir yayın mevcut değildir. Literatürde 2D ve 3D görüntülerinin kullanıldığı farklı dozimetri metotlarını içeren aynı zamanda farklı görüntüleme aralıklarının kullanıldığını birçok yayın görmek mümkündür. Farklı yayınlarda farklı metodolojilerin kullanılması PRRT'de halihazırda var olan dozimetri çelişmesine katkı sağlamaktadır. Bu noktada çok merkezli var olan tüm dozimetri metodolojilerinin kullanıldığı, PRRT uygulamalarında optimal görüntüleme aralığını, optimal dozimetri yöntemini ve uygulanabilir alternatif optimal dozimetri yaklaşımlarını detaylıca ele

alan bilimsel prosedür eksikliğinin en erken zamanda giderilmesi ciddi önem arz etmektedir.

Kaynaklar

- Kesner AL, Bodei L. Modern Radiopharmaceutical Dosimetry Should Include Robust Biodistribution Reporting. *J Nucl Med* 2018;59:1507-1509.
- Konijnenberg M, Herrmann K, Kobe C, et al. EANM position paper on article 56 of the Council Directive 2013/59/Euratom (basic safety standards) for nuclear medicine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:67-72.
- European Society of R. Summary of the European Directive 2013/59/Euratom: essentials for health professionals in radiology. *Insights Imaging* 2015;6:411-417.
- Flux G, Buscombe J, Officers, Council of the British Nuclear Medicine S. BNMS position statement on molecular radiotherapy. *Nucl Med Commun* 2021.
- Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1847-1856.
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.
- Pettinato C, Sarnelli A, Di Donna M, et al. Ga-68 DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:72-79.
- Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
- Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Tosi G, Paganelli G. Dosimetry in Peptide radionuclide receptor therapy: a review. *J Nucl Med* 2006;47:1467-1475.
- Eberlein U, Cremonesi M, Lassmann M. Individualized Dosimetry for Theranostics: Necessary, Nice to Have, or Counterproductive? *J Nucl Med* 2017;58:97S-103S.
- Strigari L, Benassi M, Chiesa C, Cremonesi M, Bodei L, D'Andrea M. Dosimetry in nuclear medicine therapy: radiobiology application and results. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:205-221.
- Stokke C, Gabina PM, Solny P, et al. Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the 2017 report from the Internal Dosimetry Task Force. *EJNMMI Phys* 2017;4:27.
- Ljungberg M, Celler A, Konijnenberg MW, et al. MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD Guidelines for Quantitative 177Lu SPECT Applied for Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med* 2016;57:151-162.
- Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011;29:2416-2423.
- Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90) Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med* 2005;46 Suppl 1:99S-106S.
- Menda Y, Madsen MT, O'Dorisio TM, et al. (90)Y-DOTATOC Dosimetry-Based Personalized Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* 2018;59:1692-1698.
- Sundlov A, Sjogreen-Gleisner K, Svensson J, et al. Individualised (177)Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1480-1489.
- Garske-Roman U, Sändstrom M, Fross Baron K, et al. Prospective observational study of 177Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:970-988.
- Del Prete M, Buteau FA, Arsenault F, et al. Personalized 177Lu-octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: initial results from the P-PRRT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:728-742.
- Huizing DMV, de Wit-van der Veen BJ, Verheij M, Stokkel MPM. Dosimetry methods and clinical applications in peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: a literature review. *EJNMMI research* 2018;8:89.
- Lassmann M, Chiesa C, Flux G, Bardies M, Committee ED. EANM Dosimetry Committee guidance document: good practice of clinical dosimetry reporting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:192-200.
- Hanscheid H, Schirbel A, Hartrampf P, et al. Biokinetics and Dosimetry of [(177)Lu]Lu-Pentixather. *J Nucl Med* 2021.
- Haug AR. PRRT of neuroendocrine tumors: individualized dosimetry or fixed dose scheme? *EJNMMI research* 2020;10:35.
- Lassmann M, Eberlein U. Radiation Dosimetry Aspects of 177Lu. *Curr Radiopharm* 2015;8:139-144.
- Rinscheid A, Kletting P, Eiber M, Beer AJ, Glatting G. Technical Note: Optimal sampling schedules for kidney dosimetry based on the hybrid planar/SPECT method in 177Lu-PSMA therapy. *Medical physics* 2019;46:5861-5866.
- Belli ML, Mezzenga E, Di Iorio V, et al. A Whole Body Dosimetry Protocol for Peptide-Receptor Radionuclide Therapy (PRRT): 2D Planar Image and Hybrid 2D+3D SPECT/CT Image Methods. *J Vis Exp* 2020.
- Hanscheid H, Lapa C, Buck AK, Lassmann M, Werner RA. Dose Mapping After Endoradiotherapy with 177Lu-DOTATATE/DOTATOC by a Single Measurement After 4 Days. *J Nucl Med* 2018;59:75-81.

28. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, et al. MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med* 1999;40:37S-61S.
29. Hindorf C, Glatting G, Chiesa C, Linden O, Flux G, Committee ED. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1238-1250.
30. Hagmarker L, Svensson J, Ryden T, et al. Bone marrow absorbed doses and correlations with hematological response during ^{177}Lu -DOTATATE treatments are influenced by image-based dosimetry method and presence of skeletal metastases. *J Nucl Med* 2019.



Nöroendokrin Tümörlere Endokrinolog Gözü ile Yaklaşım: Nöroendokrin Tümör Belirteçleri ve Karsinoid Kriz Yönetimi

Tumor Markers of Neuroendocrine Tumors and Management of Carcinoid Crisis

© Ayş'a Hacıoğlu¹, © Züleyha Karaca¹, © Fahrettin Keleştimur²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Nöroendokrin tümörler nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan oldukça heterojen bir gruptur. Yıllık insidans 3-5/100,000'dir. En sık gastrointestinal sistem ve akciğerlerden kaynaklanırlar; ancak neredeyse bütün organlarda oluşabilirler. Sekretuar granüller bulundurulur ve metabolik etkisi olan peptitlerin yanı sıra biyoaktif olmayan tanı ve takipte belirteç olarak kullanılan medyatörler salgırlar. Nöroendokrin tümörlerin tanı ve takibinde kullanılan belirteçler genel ve özgül olarak sınıflandırılabilir. Kromogranin A klinikte en yaygın kullanılan genel belirteçtir. Ancak yüksek yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranı kullanımını önemli ölçüde sınırlandırmaktadır. Pankreastatin, nöron spesifik enolaz, pankreatik polipeptit klinikte yaygın kullanım alanı olmayan genel belirteçlerdir. İnsülin, gastrin, glukagon, vazoaaktif intestinal peptid fonksiyonel pankreatik nöroendokrin tümörlerden sentezlenen hormonal özgül belirteçlerdir. 5-HIAA karsinoid sendrom ile seyreden nöroendokrin tümörlerin tanı ve takibinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Hangi hormonal belirtecin kullanılacağını hastanın klinik tablosu belirlemektedir. Nöroendokrin tümör ilişkili transkript bazlı değerlendirme testi son dönemde kullanıma giren, dolaşımdaki tümör transkriptlerinin ölçümüne dayanan RNA-bazlı testtir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir ancak tedavide kullanımı konusunda ileri çalışmalara gereksinim vardır. Karsinoid kriz vazoaaktif maddelerin yüksek oranda tümörlerden dolaşıma salınması sonucu ortaya çıkan hayatı tehdit edebilen acil bir tablodur. Sıklıkla cerrahi işlemler, anestezi uygulamaları tarafından tetiklenir. Karsinoid sendrom, karsinoid kalp hastalığı, karaciğer metastazlarının varlığı, yüksek 5-HIAA düzeyi kriz gelişimi için risk faktörleridir. Tedavinin temelini oktreotid oluşturmaktadır. Steroidler, anti-histaminik

Abstract

Neuroendocrine neoplasms take origin from neuroendocrine cells and generate a heterogenous group of tumors. The annual incidence is 3-5/100,000. They are most common in the gastrointestinal system and lungs but may develop in almost any organ. Some neuroendocrine tumors are able to secrete metabolically active or inactive mediators that can be used as tumor markers in the diagnosis and follow-up. The markers are classified as general and specific. Chromogranin A is the most frequently used general marker in clinical practice. However high rates of false positivity and false negativity limit its use. Pancreastatin, neuron specific enolase, pancreatic polypeptide are other general markers not as frequently used. Insulin, gastrin, glucagon, vasoactive intestinal peptide are among the hormonal specific markers generally secreted from functional pancreatic neuroendocrine tumors. 5-HIAA is another marker with high sensitivity and specificity for neuroendocrine tumors that cause carcinoid syndrome. The clinical picture of the patient determines which marker will be used. Neuroendocrine tumor related transcript based evaluation test is a novel test that measures tumor transcripts in circulation by polymerase chain reaction. It has high sensitivity and specificity however further studies are needed to integrate its use into clinical practice. Carcinoid crisis is a life threatening state that is caused by sudden release of vasoactive mediators from tumor in systemic circulation. It is generally triggered by surgery and anaesthesia. Carcinoid syndrome, carcinoid heart disease, presence of liver metastasis, high 5-HIAA levels are among risk factors. Octreotide, steroids, anti-histamine drugs are

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Fahrettin Keleştimur, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 533 922 52 82 E-posta: fahrettin.kelestemur@yeditepe.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2861-4683

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

ilaçlar, sıvı desteği de tedavide kullanılır. Oktreotidin profilakside ve tedavide kullanımı konusunda farklı klinik uygulamalar mevcuttur ve tedavi protokolleri açısından ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Karsinoid kriz, kromogranin A, nöroendokrin tümör, oktreotid

used in the treatment of crisis. There is no consensus in the literature about prophylactic use and treatment protocols of octreotide during crisis and there is need for further studies.

Keywords: Carcinoid crisis, chromogranin A, neuroendocrine tumor, octreotide

Giriş

Nöroendokrin hücreler tek tek veya hücre adacıkları halinde vücuttaki neredeyse bütün organlarda bulunan epitelyal hücrelerdir. Çoğunlukla inervedirler ve vazoaaktif maddeler salgılayarak lokal veya sistemik etkilerde bulunurlar. Endokrin sistemin dışındaki organlarda da bulunabilen bu hücrelerin ortaya çıkarılması ile “difüz endokrin sistem” kavramı doğmuştur (1). İlk keşfedilen nöroendokrin hücreler ince barsağın enterokromafin hücreleridir (2). Sonraki çalışmalarla akciğer, ürogenital sistem gibi diğer dokulardaki yaygın varlıkları gösterildi. Nöroendokrin hücreler embriyolojik gelişim aşamasında genel olarak bulundukları dokunun epitelyal progenitorlarından oluşmaktadır, ancak adrenal medulla, tiroid bezinin C hücreleri gibi bir kısmı nöral krestten kaynaklanmaktadır (2).

Nöroendokrin neoplaziler (NEN) nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan oldukça heterojen bir tümör grubudur. Yıllık insidans 3-5/100,000 olarak bildirilmiştir (3). En sık olarak gastrointestinal sistem ve akciğerlerden kaynaklanırlar ancak vücuttaki neredeyse bütün dokularda bulunabilirler (4). NEN hücrelerin morfolojik farklılaşması, mitoz sayısı, proliferatif indeksine göre nöroendokrin tümörler (NET) ve nöroendokrin karsinomlar olarak sınıflandırılır (5). “Karsinoid tümör” terimi ilk defa 1907 yılında Oberndorfer tarafından benign karakterde olan NEN’in karsinoma benzer histolojileri nedeniyle kullanılmıştır (6). Günümüzde ise “karsinoid tümör” terimi özel olarak iyi diferansiye NET’ler için kullanılır.

Nöroendokrin hücreler yoğun olarak sekretuar granüller bulundururlar ve vücutta metabolik etkisi olan insülin, glukagon, serotonin, histamin, prostaglandin gibi hormon ve peptitlerin yanı sıra kromogranin A (KrA) gibi biyoaktif olmayan ancak tanı ve takipte tümör belirteci olarak kullanılabilen maddeler salgılamaktadırlar (7). NEN salgıladıkları maddelerin biyoaktivitesine ve neden oldukları klinik tabloya göre “fonksiyonel” veya “fonksiyonel olmayan” olarak sınıflandırılır (8). Hipoglisemilere yol açan insülinomalar, ishal ve elektrolit

dengelessizliğine neden olabilen VIPoma gibi tümörler fonksiyonel olarak değerlendirilmektedir. Serotonin, histamin, bradikinin gibi peptitler ise klinikte karsinoid sendrom ve karsinoid krize neden olmaktadır.

Bu derlemede NEN’in tanı ve takibinde kullanılan belirteçler incelenecek, fonksiyonel NET’lerin klinik tabloları biyoaktif belirteç bağlamında sunulacak ve bu biyoaktif maddelerin neden olduğu dramatik bir tablo olan karsinoid krizin tedavisi tartışılacaktır.

NEN’in Belirteçleri

Tümör belirteçleri neoplastik doku tarafından sentezlenen ve objektif ölçümüyle tanısal değeri bulunan veya tedaviye yanıtta, takipte, prognozun değerlendirilmesinde kullanılan maddelerdir (9). NEN tanısı patolojik incelemelerle konulur. Ancak tümörlerden salgılanan bazı maddeler de tanıda yol gösterici olup, hastalığın klinik takibinde kullanılmaktadır. NET’in tanı ve takibinde kullanılan belirteçler genel ve özgül tümör belirteçleri olarak sınıflandırılabilir (10). Özgül tümör belirteçleri genellikle hormonal olarak aktiftir ve farklı klinik tablolara yol açmaktadırlar.

Genel Tümör Belirteçleri

Kromogranin A

KrA, kromogranin B, kromogranin C (sekretogranin II), sekretogranin 3-8 “granin” proteinleri olarak adlandırılır ve nöroendokrin hücrelerde bulunan sekretuar granüllerin esas bileşenleridir (1,11). Asidik glikoproteinler olan kromograninlerin esas fonksiyonu bilinmemekte ancak bunların yıkımı ile biyolojik olarak aktif olabilen daha küçük peptitler (pankreatatin, vasostatin gibi) oluşmaktadır (1,12). Bu peptitler ise nörotransmitter salınımında, parathormon sekresyonunda, glikoz ve lipid metabolizması, immün sistemin regülasyonunda rol oynamaktadır (11).

KrA NEN’in takip ve tedavisinde en yaygın kullanılan belirteçtir. Hem fonksiyonel hem fonksiyonel olmayan NEN’de yüksek saptanabilmektedir. Testin duyarlılığı

ve özgüllüğü çalışmalar arasında farklılık göstermekle beraber bir meta-analizde NET'lerin tanısında duyarlılık %73, özgüllük ise %95 olarak raporlanmıştır (13). Testin duyarlılığı tümörün lokalizasyonu, tümör yükü, farklılaşma derecesi ve sekretuar durumu ile ilişkilidir (14). KrA'nın tanınal doğruluğu iyi farklılaşmış tümörlerde, yoğun sekretuar özelliği olan ve metastatik hastalıklarda daha yüksektir (11,15,16). Bir çalışmada gastrinomaların tamamında KrA yüksek iken, ince bağırsak NET'lerinin %80'inde ve fonksiyonel olmayan pankreatik NET'lerin %69'unda yüksek saptanmıştır (17). Diğer taraftan KrA kolorektal NEN'lerde anlamlı olarak yükselmediğinden bu hastaların tümör yükünün takibi ve prognozunda kullanılması önerilmemiştir (18). Akciğer NET'lerinde ise daha düşük seviyelerde saptanmaktadır (11).

KrA'nın invaziv olmayan bir yöntemle kolaylıkla bakılabilmesi kullanımını oldukça cazip kılmaktadır. Ancak günlük pratikte yanlış pozitifliğe neden olan durumlarla sık karşılaşılması klinikte kullanımını sınırlandıran önemli bir etkidir. Proton pompa inhibitörleri (PPI), H2 reseptör antagonistleri gibi ilaçların kullanımında, böbrek yetmezliği, siroz, kronik atrofik gastrit, irritable bağırsak hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği, romatoid artrit, hipertiroidi, hiperparatiroidi, meme, prostat ve kolon kanserleri gibi pek çok hastalıkta KrA yüksek saptanabilmektedir (15). Bu durumlarda testin özgüllüğü önemli oranda düşmektedir. Diğer taraftan somatostatin analogları sekretuar aktiviteyi baskıladığı için plazma KrA düzeyi düşük ölçülebilmektedir (19).

KrA ölçüm metodu için uluslararası standardize edilmiş öneriler yoktur ve farklı referans aralıklarını kullanan çeşitli kitler bulunmaktadır (15). İleri evre hastalıkların takibinde aynı cihaz ve aynı ölçüm metodunun kullanılması önerilir (20). KrA ölçümü açlık durumunda yapılmalı ve PPI kullanımına en az iki hafta ara verilmiş olmalıdır.

KrA'nın takipte prognostik değeri vardır ancak yanlış pozitiflikle klinikte sık karşılaşılması nedeniyle asemptomatik olan ve radyolojik görüntülemeye hastalığın stabil olduğunun gösterildiği hastaların tedavi kararında belirleyici etken olarak kullanılmasından kaçınılmalıdır (21). KrA'nın duyarlılığı tümör yükü ve metastatik hastalık ile orantılı olduğundan seri takipte kullanılması en fazla bu durumlarda faydalı bulunmuştur. Ancak hastalık durumu radyolojik görüntülemelerle beraber değerlendirilmelidir. Hastalık progresyonu, nüks ve tedaviye yanıt ile KrA kan düzeyleri paralellik göstermektedir ve sağkalım hakkında bilgi vermektedir (15,16,19).

Kuzey Amerika Nöroendokrin Tümör Derneği'nin (*The North American Neuroendocrine Tumor Society* - NANETS) kılavuzunda KrA'nın midgut (ince bağırsak, apendiks, sağ kolon) ve pankreas nöroendokrin tümör takibinde prognostik değeri olduğu ancak nüksün erken tanısındaki değerinin bilinmediği belirtilmiştir. Yüksek oranda görülen yanlış pozitif, yanlış negatiflikler ve açıklanamayan dalgalanmalar kullanımını zorlaştırdığından panele katılan uzmanlar hastanın takibinde sınırlı fayda sağladığını belirtmişlerdir. İleri evre midgut NET'lerde rutin olarak ölçümü konusunda görüş birliğine varılamamıştır (22,23).

Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği'nin (*European Neuroendocrine Tumor Society* - ENETS) yayınladığı kılavuzda jejunum ve ileum kaynaklı NEN'lerde, bazı fonksiyonel olmayan pankreatik NET'lerde takipte, rekürens veya progresyon şüphesinde bakılması önerilmiştir (20). Düşük tümör yükü olan hastalarda başarılı cerrahi sonrası erken NEN rekürensini gösterebileceği belirtilmiştir (20).

Pankreastatin

Pankreastatin KrA'nın proteolitik yıkımı sonucunda ortaya çıkan bir peptittir. Gastrik ve pankreatik sekresyonları ve glikoz tarafından uyarılan insülin salınımını inhibe eder, glikojenolizi artırır (24). Gastrointestinal NET'ler için pankreastatinin iyi bir belirteç olduğu ve KrA'ya göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (10). Prognostik değeri vardır, tedaviye yanıt ile koreledir ve tümör yükü ile orantılıdır (24). Proton pompa inhibitörü kullanımından etkilenmediği için KrA'ya göre daha özgüldür ve ölçümleri KrA'ya göre daha standardizedir (22,24). Ancak kullanımını destekleyen çalışmaların verileri az sayıda merkezden kaynaklanmaktadır.

Nöron Spesifik Enolaz

Nöron spesifik enolaz nöronlarda ve nöroendokrin hücrelerin sitoplazmasında bulunan glikolitik bir enzimdir (25). Nöral farklılaşmanın geç aşamalarında ortaya çıktığı için nöral matürasyonun bir belirtecidir. Travmatik beyin hasarı, serebrovasküler olaylar sonrası nöral hasarın ve prognozunu değerlendirilmesinde yol göstericidir (26). NET'lerin tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü düşük saptanmıştır (17). Ancak küçük hücreli akciğer kanserleri gibi kötü diferansiye tümörlerde prognostiktir (17).

Pankreatik Polipeptit

Pankreatik polipeptit pankreasın baş ve unsinat prosesinde bulunan gamma hücreleri tarafından sentezlenmektedir (14). İşlevi tam olarak bilinmemektedir. En sık olarak fonksiyonel olmayan pankreatik NET'lerde artış göstermektedir. Pankreatik NET'ler tarafından hipersekresyonunun hastalarda diyabet gelişimine yol açabileceği öne sürülmüştür (27). Duyarlılığının düşük olmasından dolayı yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bir çalışmada pankreatik NET'lerde duyarlılığı %63, gastrointestinal NET'lerde %53 olarak bildirilmiştir (28).

Spesifik Tümör Belirteçleri

5-Hidroksi İndol Asetik Asit (5-HIAA)

Serotonin (5-hidroksitriptamin) vücutta triptofanın metabolize edilmesi sonucu üretilen biyojenik bir amindir. Vücuttaki serotoninin yaklaşık olarak %80'i intestinal enterokromafin hücreleri tarafından sentezlenir ve depolanır. Serotonin ayrıca merkezi sinir sisteminin serotonerjik nöronlarında üretilerek sinaptik veziküllerinde saklanır ve trombositlerin yoğun granüllerinde bulunur (29). Düz kaslar üzerindeki kontraktif etkisinden ötürü gastrointestinal peristaltiyi artırıcı, vazokonstriktif ve bronkokonstrüktif etkisi mevcuttur. Trombosit agregasyonunu uyarır; dikkat ve davranış üzerinde etkilidir (29).

Serotonin karsinoid sendromun patogenezinde rol oynayan başlıca medyatörlerdendir ve karsinoid sendromda kan düzeyi normalin çok üzerine çıkmaktadır (30). Serotoninin kanda uzun süreli yüksek olması triküspit ve pulmoner kalp kapaklarında fibroza ve karsinoid kalp hastalığına neden olmaktadır (31). Serotonin kanda 0,05-0,5 mcg/mL konsantrasyonunda bulunur ve genel olarak trombosit kaynaklıdır (29). Trombositler tarafından salındığı ve diyetten etkilendiği için serotoninin kanda ölçümü NET tanısında kullanılmaz; bunun yerine serotoninin metabolik yıkım ürünü olan 5-HIAA ölçülür.

5-HIAA ölçümü en çok karsinoid sendrom ile seyreden NET'lerin tanı ve takibinde değerlidir (10). Karsinoid sendrom varlığında idrarda 5-HIAA ölçümünün duyarlılığı %100'e yakın, özgüllüğü ise %85-90 olarak bildirilmiştir (20). Klinik bulguları karsinoid sendromu düşündüren hastalarda 5-HIAA düzeyinin yüksek saptanması NEN açısından ileri araştırmaları gerektirmektedir (10). Midgut tümörleri en fazla serotonin salgılayan tümörler olduğundan 5-HIAA ölçümü en çok bu grup için özgüdür. Karaciğer metastazı bulunan ileri evre tümörlerde duyarlılığı daha yüksektir, tümör yükü ile orantılıdır

ve hastalığın izleminde kullanılabilir (22). Metastaz yapmamış midgut NET'lerinin ve nadiren serotonin üreten foregut (gastroduodenal ve bronşial) ve hindgut (transverse, inen kolon, rektum) tümörlerinin takibinde kullanım alanı sınırlıdır.

İdrar 5-HIAA ölçümü pek çok yiyecekten ve ilaçtan etkilenebilmektedir. Triptofandan zengin besinler (domates, muz, erik, patlıcan, kivi vb.), asetaminofen, efedrin, nikotin, kafein gibi ilaçlar yanlış yüksek ölçüme neden olurken; etanol, MAO inhibitörleri, levodopa, aspirin, heparin, isoniazid vb. yanlış düşük sonuçlara neden olmaktadır (32). İdrar toplamaya başlamadan önce 3 gün boyunca diyet yapılmalıdır. Renal yetmezlikte idrar 5-HIAA düzeyi düşük; çölyak, intestinal staz gibi malabsorpsiyon durumlarında yüksek ölçülebilmektedir. 5-HIAA düzeyi değişkenlik gösterebildiğinden tanı aşamasında iki ardışık ölçüm yapılarak ortalama değerin kullanılması önerilmektedir (10).

Plazma 5-HIAA ölçümünün idrar ölçümüyle korele olduğu ve benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (33). Glomerüler filtrasyon hızının 60 mL/dk/1,73m² altına düştüğü durumlarda serum 5-HIAA düzeyleri artış göstermektedir (33). Pek çok yazar plazma ölçümlerinin idrar ölçümüne alternatif olarak kullanılabileceği görüşündedir (22).

Fonksiyonel Pankreatik NET'lerle İlişkili Belirteçler

Pankreatik NET'lerin büyük kısmını fonksiyonel olmayan tümörler oluşturmaktadır ve hormon panellerine rutin bakılması önerilmemektedir. Fonksiyonel pankreatik NET'lerden sentezlenen peptitler hipoglisemi (insülinoma), Zollinger-Ellison sendromu (gastrinoma), hiperglisemi (glukagonoma) gibi farklı kliniklere neden olmakta ve hastanın klinik tablosuna göre bu hormonal belirteçlere bakılması önerilmektedir (21).

a. İnsülin

İnsülin pankreasın beta hücreleri tarafından sentezlenen glikoz metabolizmasının temel hormonudur. İnsülinomalar genellikle küçük ve pankreasa lokalize tümörlerdir. Pankreas neoplazilerinin %1-2'sini oluşturur ve pankreasın en sık görülen fonksiyonel NET'leridir (34).

Hipoglisemik semptomları olan, plazma glikozunun düşük olduğu gösterilmiş ve semptomları glikoz alımı ile gerileyen (Whipple triadı) hastalarda insülinomadan şüphelenilmelidir. Tanıda altın standart "72 saatlik uzamış açlık testi"dir (10). Hipoglisemi anında insülin, C-peptit ve proinsülin seviyelerinin yüksek ölçülmesi

tanısaldır, düşük olması durumunda diğer tanımlara yönelinmelidir. Testin duyarlılığı %89, özgüllüğü %100 olarak bildirilmiştir (35).

b. Gastrin

Gastrin antrum, duodenum ve pankreasta bulunan G-hücreleri tarafından sentezlenir ve mideden asit üretilmesini uyarır. Gastrinomalar %60-80 oranında duodenum, %10-40 oranında pankreas yerleşimlidir. MEN-1 ile ilişkili olanlar genel olarak duodenaldır. Tümör tarafından yüksek oranda sentezlenen gastrin, gastrik asit hipersekresyonuna yol açarak midede yanma, şiddetli reflü, ishal ve dirençli peptik ülserler ile karakterize Zollinger-Ellison sendromuna neden olur (36).

Zollinger-Ellison sendromu için açlık gastrin düzeyinin yüksek, gastrik asitin pH değerinin düşük olması tanısaldır (10). Açlık gastrin düzeyi kronik atrofik gastritte, PPI kullanımında, *Helikobakter pylori* enfeksiyonlarında yükselir (37). Gastrin ölçümünden iki hafta kadar önce PPI kesilmelidir. Tanıda "sekretin uyarı testi" önerilmiştir, ancak günümüzde bu test nadiren kullanım alanı bulmaktadır.

c. Glukagon

Glukagon pankreas alfa hücreleri tarafından sentezlenen glukoneogenez ve glikojenolizden sorumlu hormondur. Glukagonomalar glukagon salgılayan nadir fonksiyonel NET'lerdir. Tanı anında genellikle büyük ve metastatiklerdir (38).

Glukagonoma sendromunda diyabet, nekrolitik migratuvar eritem ve kilo kaybı triadı görülür. Ağrılı glossit, stomatit, anemi, hipoaminoasidemi, derin ven trombozu, çinko eksikliği diğer bulgulardır. Tanı klinik bulgularla beraber yüksek açlık glukagon düzeyine dayanır. Kronik böbrek yetmezliği, siroz, diyabet, yanık gibi diğer durumlarda da glukagon yüksek saptanabilir. Açlık düzeyinin >500 pg/mL (70-160 pg/mL) olması tanısaldır (39).

d. Vazoaktif İntestinal Peptit (VIP)

VIP merkezi ve periferik sinir sisteminin nöronlarında sentezlenir. Sinir sisteminin yanı sıra gastrointestinal sistem, kardiyovasküler, respiratuvar ve reproduktif sistemde nörotransmitter ve nöroendokrin faktör olarak rol oynar (40). Vazodilatör aktivitesi vardır, düz kas kasılmasını uyarır, bağırsak elektrolit sekresyonunu ve pankreas ekzokrin sekresyonunu düzenler (41).

Vazoaktif intestinal peptit sentezleyen tümörlerin (VIPoma) insidansı %0,05-2 arasında bildirilmiştir. En sık olarak pankreas kuyruğunda lokalizedirler (41). VIP hipersekresyonu şiddetli sulu ishal, hipopotasemi ve

aklorhidriye neden olur. Bu durum Verner-Morrison sendromu olarak adlandırılır (40). Tanı anında hastaların %50'den fazlasında metastatiktir (41). VIPoma tanısı şiddetli sekretuar ishali olan (>3 Lt/gün) hastalarda yüksek VIP düzeylerinin gösterilmesi ile konulur.

Diğer Hormonal Belirteçler

NET ektoptik ACTH, CRH, GHRH, parathormon-ilişkili peptit sentezleyebilirler. Salgılanan hormonal belirtece göre klinik tablo değişkenlik göstermektedir. Feokromositoma, paragangliomalar tarafından üretilen katekolaminler, medüller tiroid kanserlerinin sentezlediği kalsitonin diğer belirteçlere örnektir. Bazı durumlarda NET'ler birden fazla hormon salgılayabilir ve multipl sendroma yol açabilir. Her durumda ölçülecek olan hormon hastanın kliniğine göre belirlenmelidir.

NET İlişkili Transkript Bazlı Değerlendirme Testi (NETest)

NETest dolaşıma salınan tümör transkriptlerinin kantitatif revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu ile ölçülmesine dayanan son dönemde kullanım alanı bulan bir testtir. Sonuçlar aktivite indeksi (NETest skoru) olarak %0-100 aralığında skorlanır. Normal kesim değeri ≤%20 iken %21-40 stabil hastalık ve %41-100 progresif hastalık olarak değerlendirilir (42). NETest'in tanısı doğruluğu %95, özgüllüğü %95-98 olarak bildirilmiştir (43). Stabil hastalığın progresif hastalıktan ayırımında ise %84-85 oranında doğru saptanmıştır (43).

Hastalık progresyonunu tanımlamak için kullanılan kesim değerlerinin tam olarak belirlenmemiş olması, tedavi kararını vermede tek başına kullanılıp kullanılamayacağı, radyolojik doğrulama gerekip gerekmediği, teste ulaşılabilirlik ve ücreti NETest'in klinik kullanımındaki problemlerdir.

Karsinoid Kriz ve Yönetimi

"Karsinoid sendrom" NEN tarafından sistemik dolaşıma salınan serotonin, histamin, prostoglandin, bradikinin, taşikininler gibi vazoaktif maddelerin neden olduğu deride kızarma, telenjektazi, bronşial obstrüksiyon, ishal ve fibrotik kalp kapak hastalığı ile ortaya çıkan klinik tablodur (44). Sıklıkla NET'lerin karaciğer metastazlarından veya retroperitoneal tutulum yapan tümörlerden kaynaklanır (45). Karaciğerde vazoaktif maddeleri metabolize eden enzimler bulunduğundan sekresyonlarını portal dolaşıma veren gastrointestinal sistem yerleşimli lokal tümörlerde karsinoid sendrom beklenmez. Ancak karaciğer metabolizmasını aşacak kadar yoğun peptit

sentezi yapan lokal gastrointestinal tümörlerin varlığı da karsinoid sendroma yol açabilmektedir (46).

Nöroendokrin tümör tanısını yeni alan hastalarda karsinoid sendrom sıklığı %19 olarak bildirilmiştir (46). Karsinoid sendroma en sık metastatik NEN'de rastlanır ve en sık olarak ince bağırsak kaynaklı metastatik tümörler neden olur (45,46).

Karsinoid sendromda en sık semptomlar deride kızarma ve ishaldir (7,45). Sekretuar tipte olan ishali şiddeti hastadan hastaya farklılık gösterebilmektedir. Deride kızarma özellikle yüz, boyun, göğüs üst kısmı ve gövde yerleşimlidir. Alkol veya tiramin içeren yiyeceklerin tüketimiyle, vagal uyarının olduğu durumlarla tetiklenebilmektedir. Bronkokonstrüksiyona sekonder hırıltılı solunum, çarpıntı, deride kaşıntı, rinore, lakrimasyon, uzun süren karsinoid sendrom durumunda pellegra; kalp kapak fibrozu ve sağ kalp yetmezliği; mezenter fibrozuna bağlı karın ağrısı ve obstrüktif semptomlar; şiddetli ishallere ve malnutrisyona bağlı kas kaybı görülebilen diğer bulgulardır (7,45). Karsinoid kriz ise karsinoid sendromu olan hastalarda daha sık görülen ve deride yaygın kızarma, taşikardi, aritmiler, bronkokonstrüksiyon, ishal, ciddi hipotansiyon veya hipertansiyon, tansiyonda ani değişimler, hipertermi, bilinç durumunda değişikliklerle seyredabilen ve acil müdahale gerektiren bir durumdur (7).

Nöroendokrin tümörlerden sistemik dolaşıma ani olarak ve yüksek oranlarda vazoaaktif peptitlerin salınmasının karsinoid krize yol açtığı düşünülmektedir. Ancak bazı çalışmalarda karsinoid kriz sırasında hastaların kan vazoaaktif madde düzeylerinde yükseklik saptanmamış olması bu patofizyolojik mekanizma konusunda şüphe uyandırmıştır (47). Karsinoid kriz spontan olarak ortaya çıkabileceği gibi herhangi bir cerrahi işlem sırasında anestezi uygulanması, nöroendokrin tümörün biyopsi veya operasyon gibi işlemler sırasında mekanik uyarılmaya maruz kalması, kemoterapi, hepatik arteriyel embolizasyon veya ciddi emosyonel stres tarafından da tetiklenebilir (7,48,49). Peptid reseptör radyonüklid tedaviler de karsinoid krizi tetikleyebilir (50). Adrenaller ve sempatik sistem nöronları tarafından salgılanan katekolaminlerin tümör peptitlerinin salınmasını uyurabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle katekolamin deşarjına neden olabilecek ağrı gibi uyarılar uygun şekilde tedavi edilmelidir (49).

Karsinoid sendrom ve krizin tedavisinin temel taşıni oktreotid oluşturmaktadır. 1988 yılından sonra kullanım alanı bulan oktreotid somatostatinin oktapeptit sentetik analogudur ve ondan daha uzun etkilidir. Somatostatin

endokrin sekresyonların yanı sıra gastropankreatik hormonlar gibi ekzokrin sekresyonlar üzerinde de genel inhibitör etkisi olan bir peptittir. Karsinoid tümörlerde somatostatin reseptörleri saptanmıştır ve uyarılmaları sonucu tümörlerden serotinin salınımı inhibe olmaktadır (8,51). Oktreotid subkütan veya intravenöz olarak uygulanabilir. Subkütan uygulama sonrası pik plazma konsantrasyonuna 30-60. dakikada, intravenöz uygulama sonrası ise 4 dakikada ulaşılır. Plazma yarılanma ömrü 72-113 dakikadır (52).

Karsinoid sendromun tedavisi makalemizin kapsamı dışındadır ve bu konuda daha ayrıntılı bilgi için ilgili kaynaklara başvurulabilir (21). Bu bölümde karsinoid kriz tedavisi ayrıntılarıyla işlenecektir.

Karsinoid Kriz Tedavisi

Karsinoid kriz tedavisi esas olarak tümör dokusundan vazoaaktif maddelerin salınmasının engellenmesi ve bu maddelerin hedef organlarda oluşturduğu etkilerin ortadan kaldırılması üzerine temellendirilir (53). Ancak karsinoid kriz hastalarda farklı klinik bulgularla ortaya çıkabildiğinden kaynaklar arasında krizin tanımı da farklı olmakta ayrıca kılavuzlarda önerilen tedavi protokolleri de değişiklik göstermektedir (49). Kriz yönetiminde standardize edilmiş ortak bir protokolün bulunmamasının yanı sıra, risk faktörlerini taşımayan hastalarda da krizin görülebilmesi, ani olarak gelişmesi ve hızlıca tanınarak acil müdahale gerektirmesi tedavi sırasında karşılaşılan zorluklardır.

Karsinoid kriz klinikte en sık olarak cerrahi işlemler ve anestezi uygulamaları sırasında ortaya çıkmakta ve ciddi hipotansiyon, şiddetli hipertansiyon, sıvı ve elektrolit dengesizlikleri olarak kendini göstermektedir (52,54). Bu nedenle pre-operatif profilaktik hazırlık yapılması ve mümkünse hastanın tecrübeli bir ekip tarafından yönetilmesi büyük önem taşımaktadır. Karaciğer metastazlarının varlığı ve karsinoid sendrom öyküsü karsinoid kriz için risk faktörleridir (55,56). Kötü kontrollü karsinoid sendrom nedeniyle sürekli deri kızarmaları olan hastalarda risk özellikle yüksektir. Ancak bu risk faktörlerinin yokluğunda da krizin görülebileceği unutulmamalıdır. Tümör yükü fazla, karsinoid kalp hastalığı olan, yüksek KrA ve yüksek idrar 5-HIAA seviyesi olan hastalar da risk grubundadır (49).

Oktreotid uygulanması profilaksinin ve tedavinin temelini oluştururken operasyon öncesi dönemde hastanın varsa elektrolit dengesizlikleri, vitamin ve protein eksikliklerinin giderilmesi, malnutrisyonunun

düzeltilmeye çalışılması da büyük önem taşımaktadır (49,57). Somatostatin analoglarının yağda çözünen vitamin eksikliklerine neden olabileceği hatırlanmalı ve tedavi edilmelidir (57). Yoğun ishali olan hastalarda dehidratasyon ve elektrolit dengesizlikleri olabilmektedir. Karsinoid sendromu olan hastalarda triptofan yoğun olarak serotonine dönüştüğünden niasin eksikliği olabilmekte ve pellegraya (ishal, dermatit, demans) yol açabilmektedir (57). İshalle beraber bu durum hipoproteineminin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilmektedir. Operasyon öncesi dönemde gereğinde parenteral nutrisyon verilerek uygun şekilde replasman yapılmalıdır (49,57).

Kılavuzlarda karsinoid sendromu olan ve fonksiyonel nöroendokrin tümör tanısı alan tüm hastalarda profilaktik oktreotid uygulanması önerilir (58,59). Karsinoid sendrom öyküsü olmayan hastalarda ise idrar 5-HIAA düzeyinin yüksek saptanması durumunda profilaksi gerekli görülmüştür. Fonksiyonel olmayan NET'lerin karaciğer metastazı yapması durumunda da profilaksi önerilmiştir (60).

Perioperatif dönemde kriz profilaksisi için oktreotid uygulama protokolleri kılavuzlar arasında değişiklik göstermektedir. Operasyon öncesi dönemde somatostatin analoglarının farklı doz ve sürelerde önerildiği uzun veya kısa etkili formları, operasyon sırasında intravenöz bolus veya intravenöz infüzyon uygulamaları şeklinde farklı protokoller literatürde mevcuttur (60,61).

Yayınlanan ilk çalışmalarda yazarlar minör işlem öncesi tek doz subkütan oktreotid ve gereklilik halinde intraoperatif ek doz yapılmasını önermiş, diğer bir çalışmada operasyondan 2 hafta önce 100 mcg/8 saatte bir ve hemen önce 100 mcg ek doz yapılmasının etkili olduğunu bildirmişlerdir (62,63). Veall et al. (52) 21 hastalık serisinde operasyon öncesi dönemde kısa etkili somatostatin analogu (oktreotid 50-500 mcg/8 saatte bir) kullanan hastalarda tedaviye devam etmiş, kullanmayan hastalarda ise operasyondan bir saat önce 50-500 mcg dozunda subkütan uygulamış ve bu şemanın kriz ataklarını kontrol etmede etkili olduğunu bildirmiştir. Seymour ve Sawh (61) tarafından raporlanan bir sistemik meta-analizde oktreotid tedavisinin farklı doz ve sürelerinde etkinlik bildirilmiştir. Bazı olgularda 25-500 mcg arasında değişen dozlarda intravenöz bolus uygulamasında bir saat içinde klinik yanıt alınmışken, bazı hastalarda 50-150 mcg/saat hızında intravenöz infüzyonun 5 güne kadar uygulandığı raporlanmıştır (61).

Oktreotid ile ilgili başarılı sonuçlar bildiren araştırmaların verileri literatürdeki bazı diğer çalışmalar tarafından doğrulanmamıştır. Massimino et al. (56) tarafından yapılan retrospektif çalışmada pre-operatif subkütan oktreotid profilaksisine rağmen hastaların %24'ünde intraoperatif komplikasyon geliştiği bildirilmiştir. Aynı grubun prospektif çalışmasında ise operasyon sırasında sürekli oktreotid infüzyonu uygulanan hastaların %30'unda karsinoid kriz saptandığı bildirilmiştir (55). Yazarlar oktreotid infüzyon uygulamasının kriz önlenmesinde yetersiz olduğu sonucuna varmışlardır (55). Kinney ve ark. (64) 119 hastanın dahil edildiği retrospektif seride değişen dozlarda intraoperatif oktreotid uygulanan 45 hastanın hiçbirinde intraoperatif kriz saptanmamış, buna karşın tedavi almayan hastaların %11'inde komplikasyonla karşılaşmıştır. Ancak intraoperatif kriz saptanmayan 45 hastanın %9'unda post-operatif dönemde kriz geliştiği; sadece pre-operatif dönemde oktreotid alan 6 hastadan 1'inde ise intraoperatif komplikasyon saptandığı bildirilmiştir. Yazarlar bu sonuçlara rağmen çalışmanın intraoperatif uygulanan oktreotidin krizleri önlemedeki etkinliğini değerlendirmede yeterli olmadığını belirtmişlerdir (64). Guo ve Tang (54) tarafından yapılan retrospektif çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde de somatostatin analoglarının uygulanmasının karsinoid krizin önlenmesinde etkili olmadığı bildirilmiştir.

NANETS'in 2010 yılında yayınlanan kılavuzunda minör operasyonlar öncesi oktreotidin tek doz olarak uygulanması (250-500 mcg, subkütan), majör işlemler öncesi de intravenöz bolus (250-500 mcg) sonrası sürekli infüzyon (100-500 mcg/saat) olarak devam edilmesi önerilmiştir (65). Ancak NANETS'in 2017'de yayınladığı raporda farklı şemalarda oktreotid kullanımına rağmen karsinoid krizin önlenmesinde literatürde yeterli kanıt bulunmadığı, klinisyenlerin karsinoid krize hazırlıklı olmaları gerektiği ve krize bağlı hipotansiyon gelişmesi durumunda oktreotid infüzyonunun yanı sıra gereğinde vazopressin ve fenilefrin kullanılması önerilmiştir (60). Ancak yeterli kanıt olmamasına rağmen klinisyenin profilaktik oktreotid infüzyonunu kullanmayı tercih etmesi durumunda da ilacın genel olarak güvenli olduğu belirtilmiştir (60).

ENETS tarafından karsinoid krizin profilaksisi için cerrahiden 12 saat önce başlanacak ve post-operatif 48 saat boyunca devam edilecek şekilde oktreotid infüzyonunun uygulanması önerilmiştir (49). Başlangıç infüzyon hızı 50-100 mcg/saat olmak üzere semptomlara göre doz titrasyonu yapılabileceği ve semptomları devam eden hastalarda dozun 500 mcg/saat hızına kadar

artırılabilceği belirtilmiştir. Bu uygulamanın krizleri etkili olarak önlediğini ve yan etki oranlarının yüksek olmadığını bildirmişlerdir (49).

Oktreotidin perioperatif kullanımı genel olarak güvenli bulunmuştur (60). Yan etkileri arasında enjeksiyon yerinde ağrı, deri döküntüsü, baş dönmesi, bulantı, kusma bildirilmiştir. Uzun süreli kullanımda kolelitiasis, yağ emilim bozukluğu, steatore görülebilir. Oktreotid insülin salgılanmasını baskıladığından özellikle steroidlerle beraber kullanımında ve diyabetik hastalarda hiperglisemiye dikkat edilmelidir (66). Tiroid uyarıcı hormon inhibe edilen diğer bir hormondur ve hipotiroidi görülebilir. Bradikardi, periferik ödem, artralji, miyalji, anemi diğer yan etkiler arasındadır (58). Yüksek doz infüzyonlara ihtiyaç duyulan olgularda ciddi yan etkiler bildirilmemiştir (61).

Oktreotid öncesinde karsinoid krize bağlı hipotansiyonun tedavisinde hızlı sıvı replasmanı en sık uygulanan tedavi yöntemi idi (52). Ancak bu tedavi krizin yönetilmesinde yetersiz kalmaktaydı. Sempatomimetik vazokonstriktörler ise reseptör stimülasyonu ile tümörden vazodilatör madde salgılamasını tetikleyebilmekte ve hipotansiyonun dirençli seyretmesine veya paradoksik olarak kötüleşmesine neden olabilmektedir (52,67). Bu nedenle bazı yazarlar tarafından sempatomimetik ajanların kullanımından kaçınılması önerilmiştir (52). Ancak literatürde bu ajanların güvenli olduğuna dair veriler de mevcuttur. Vazopressörlerle tedavi edilen 93 hastanın analiz edildiği bir çalışmada, karsinoid sekresyonda artış olmadığı sonucuna varılmış ve oktreotid tedavisiyle premedikasyon sonrası vazopressör kullanımının güvenli olduğu belirtilmiştir (68). Son yıllarda yapılmış olan başka bir çalışmada da epinefrin, norepinefrin gibi beta-adrenerjik agonistlerin kullanımında hipotansiyon riskinde artış saptanmamıştır (69). Ancak yazarlar retrospektif verilerden elde edilmiş kanıtlara dayalı olduğu ve hastalara farklı tedaviler de uygulandığı için kesin bir çıkarıma varmaktan kaçınmıştır (69). ENETS sempatomimetik ajanların kullanımından kaçınılmasını önermekle beraber bazı kliniklerde bu ajanların kullanıldığını kabul etmiştir (49). NANETS tarafından yayınlanan kılavuzda ise vazopressin ve fenilefrin ön planda olmak üzere vazokonstriktörlerin kullanımı önerilmiştir (60).

Karsinoid krize bağlı olan hipotansiyonun yanı sıra hipotansiyona yol açabilecek hipovolemi, düşük kardiyak output gibi diğer etiyolojiler de akılda tutulmalıdır (52). Dolaşıma salınan peptitler nedeniyle hastalarda hipovolemiye fizyolojik yanıtın körelmesi sonucu

cerrahi sırasındaki kan kaybı miktarının belirlenmesi zor olabilmekte, hastaların santral venöz kateter ile izlemi önerilmektedir (52).

H1 ve H2 reseptör blokerleri ve steroidler karsinoid kriz tedavisinde ve peri-operatif kullanılabilen diğer ajanlardır. Bir kallikrein inhibitörü olan aprotinin deride kızarmanın tedavisinde etkindir ancak hipotansiyon tedavisinde kullanılmamaktadır (52). 5-HT3 reseptör antagonisti olan ondansetron kriz sırasında ishali kontrol etmek için kullanılabilir (70).

Sonuç

NEN oldukça heterojen davranış gösteren bir tümör grubudur. Fonksiyonel tümörlerden sentezlenen hormonlar hastanın kliniğinde belirleyici rol oynamasının yanında tanı da kullanılmaktadır. Klinikte fonksiyonel özelliği olmayan KrA gibi belirteçler yaygın olarak kullanılmakta ancak sınırlı fayda sağlamaktadır. Son yıllarda hızla gelişen moleküler teknolojilerle NET'lerin patogenezi mekanizmaları daha iyi anlaşılmakta, tanı ve takipte yeni belirteçler ortaya çıkmaktadır.

Karsinoid kriz fonksiyonel NET'lerin neden olabildiği hayatı tehdit edebilen acil bir tablodur. Karsinoid krizin hangi hastalarda ortaya çıkacağını öngören risk faktörleri için ileri çalışmalara gereksinim vardır. Tedavinin temelini oktreotid oluşturmaktadır ancak günümüzde tedavi protokolleri konusunda uzlaşma mevcut değildir.

Kaynaklar

1. DeLellis RA. The neuroendocrine system and its tumors: an overview. *Am J Clin Pathol* 2001;115 Suppl:S5-16.
2. Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol* 2011;24 Suppl 2:S53-57.
3. Huguette I, Grossman AB, O'Toole D. Changes in the Epidemiology of Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2017;104:105-111.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
5. La Rosa S, Uccella S. Classification of neuroendocrine neoplasms: lights and shadows. *Rev Endocr Metab Disord* 2021;22:527-538.
6. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.
7. Clement D, Ramage J, Srirajaskanthan R. Update on Pathophysiology, Treatment, and Complications of Carcinoid Syndrome. *J Oncol* 2020;2020:8341426.
8. Klomp MJ, Dalm SU, de Jong M, Feelders RA, Hofland J, Hofland LJ. Epigenetic regulation of somatostatin and

- somatostatin receptors in neuroendocrine tumors and other types of cancer. *Rev Endocr Metab Disord* 2021;22:495-510.
9. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
 10. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology* 2017;105:201-211.
 11. Di Giacinto P, Rota F, Rizza L, et al. Chromogranin A: From Laboratory to Clinical Aspects of Patients with Neuroendocrine Tumors. *Int J Endocrinol* 2018;2018:8126087.
 12. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 2003;348:1134-1149.
 13. Yang X, Yang Y, Li Z, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0124884.
 14. Hofland J, Zandee WT, de Herder WW. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:656-669.
 15. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A—biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2427-2443.
 16. Wang YH, Yang QC, Lin Y, Xue L, Chen MH, Chen J. Chromogranin A as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e247.
 17. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2622-2628.
 18. Koenig A, Krug S, Mueller D, et al. Clinicopathological hallmarks and biomarkers of colorectal neuroendocrine neoplasms. *PLoS One* 2017;12:e0188876.
 19. Kölby L, Bernhardt P, Swärd C, et al. Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume. *Regul Pept* 2004;120:269-73.
 20. Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016;103:125-138.
 21. Shah MH, Goldner WS, Benson AB, et al. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:839-868.
 22. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2017;46:707-714.
 23. Halfdanarson TR, Strosberg JR, Tang L, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2020;49:863-881.
 24. Sherman SK, Maxwell JE, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Howe JR. Pancreastatin predicts survival in neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2971-2980.
 25. Pählman S, Esscher T, Bergvall P, Odelstad L. Purification and characterization of human neuron-specific enolase: radioimmunoassay development. *Tumour Biol* 1984;5:127-139.
 26. Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015;867:125-143.
 27. Maxwell JE, O'Dorisio TM, Bellizzi AM, Howe JR. Elevated pancreatic polypeptide levels in pancreatic neuroendocrine tumors and diabetes mellitus: causation or association? *Pancreas* 2014;43:651-656.
 28. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, et al. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2004;27:6-11.
 29. Sirek A, Sirek OV. Serotonin: a review. *Can Med Assoc J* 1970;102:846-849.
 30. Joish VN, Shah S, Tierce JC, et al. Serotonin levels and 1-year mortality in patients with neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol* 2019;15:1397-1406.
 31. Buchanan-Hughes A, Pashley A, Feuilly M, Marteau F, Pritchard DM, Singh S. Carcinoid Heart Disease: Prognostic Value of 5-Hydroxyindoleacetic Acid Levels and Impact on Survival: A Systematic Literature Review. *Neuroendocrinology* 2021;111:1-15.
 32. Corcuff JB, Chardon L, El Hajji Ridah I, Brossaud J. Urinary sampling for 5HIAA and metanephrines determination: revisiting the recommendations. *Endocr Connect* 2017;6:R87-R98.
 33. Adaway JE, Dobson R, Walsh J, et al. Serum and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an alternative to 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid measurement. *Ann Clin Biochem* 2016;53:554-560.
 34. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:829-837.
 35. van Bon AC, Benhadi N, Ender E, Fliers E, Wiersinga WM. Evaluation of endocrine tests. D: the prolonged fasting test for insulinoma. *Neth J Med* 2009;67:274-278.
 36. Ito T, Cadiot G, Jensen RT. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol* 2012;18:5495-5503.
 37. Varro A, Ardill JE. Gastrin: an analytical review. *Ann Clin Biochem* 2003;40:472-480.
 38. Sandru F, Carsote M, Albu SE, Valea A, Petca A, Dumitrascu MC. Glucagonoma: From skin lesions to the neuroendocrine component (Review). *Exp Ther Med* 2020;20:3389-3393.
 39. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
 40. Iwasaki M, Akiba Y, Kaunitz JD. Recent advances in vasoactive intestinal peptide physiology and pathophysiology: focus on

- the gastrointestinal system. *F1000Res*. 2019 Sep 12;8:F1000 Faculty Rev-1629.
41. Sandhu S, Jialal I. ViPoma. StatPearls. Treasure Island (FL) 2021.
 42. Malczewska A, Kos-Kudła B, Kidd M, et al. The clinical applications of a multigene liquid biopsy (NETest) in neuroendocrine tumors. *Adv Med Sci* 2020;65:18-29.
 43. Öberg K, Califano A, Strosberg JR, et al. A meta-analysis of the accuracy of a neuroendocrine tumor mRNA genomic biomarker (NETest) in blood. *Ann Oncol* 2020;31:202-212.
 44. Davis Z, Moertel CG, McIlrath DC. The malignant carcinoid syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1973;137:637-644.
 45. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6-32.
 46. Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18:525-534.
 47. Condrón ME, Jameson NE, Limbach KE, et al. A prospective study of the pathophysiology of carcinoid crisis. *Surgery* 2019;165:158-165.
 48. Balestrero LM, Beaver CR, Rigas JR. Hypertensive crisis following meperidine administration and chemoembolization of a carcinoid tumor. *Arch Intern Med* 2000;160:2394-2395.
 49. Kaltsas G, Caplin M, Davies P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2017;105:245-254.
 50. Van Essen M, Krenning EP, De Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol* 2007;46:723-734.
 51. Kvals LK, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986;315:663-666.
 52. Veall GR, Peacock JE, Bax ND, Reilly CS. Review of the anaesthetic management of 21 patients undergoing laparotomy for carcinoid syndrome. *Br J Anaesth* 1994;72:335-341.
 53. Vaughan DJ, Brunner MD. Anesthesia for patients with carcinoid syndrome. *Int Anesthesiol Clin* 1997;35:129-142.
 54. Guo LJ, Tang CW. Somatostatin analogues do not prevent carcinoid crisis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:6679-6683.
 55. Condrón ME, Pommier SJ, Pommier RF. Continuous infusion of octreotide combined with perioperative octreotide bolus does not prevent intraoperative carcinoid crisis. *Surgery* 2016;159:358-365.
 56. Massimino K, Harrskog O, Pommier S, Pommier R. Octreotide LAR and bolus octreotide are insufficient for preventing intraoperative complications in carcinoid patients. *J Surg Oncol* 2013;107:842-846.
 57. Laing E, Kiss N, Michael M, Krishnasamy M. Nutritional Complications and the Management of Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2020;110:430-442.
 58. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010;39:753-766.
 59. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54 Suppl 4(Suppl 4):iv1-16.
 60. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas* 2017;46:715-731.
 61. Seymour N, Sawh SC. Mega-dose intravenous octreotide for the treatment of carcinoid crisis: a systematic review. *Can J Anaesth* 2013;60:492-499.
 62. Parris WC, Oates JA, Kambam J, Shmerling R, Sawyers JF. Pre-treatment with somatostatin in the anaesthetic management of a patient with carcinoid syndrome. *Can J Anaesth* 1988;35:413-416.
 63. Roy RC, Carter RF, Wright PD. Somatostatin, anaesthesia, and the carcinoid syndrome. Peri-operative administration of a somatostatin analogue to suppress carcinoid tumour activity. *Anaesthesia* 1987;42:627-632.
 64. Kinney MA, Warner ME, Nagorney DM, et al. Perianaesthetic risks and outcomes of abdominal surgery for metastatic carcinoid tumours. *Br J Anaesth* 2001;87:447-452.
 65. Phan AT, Oberg K, Choi J, et al. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas* 2010;39:784-798.
 66. Quinlivan JK, Roberts WA. Intraoperative octreotide for refractory carcinoid-induced bronchospasm. *Anesth Analg* 1994;78:400-402.
 67. Peart WS, Robertson JI, Andrews TM. Facial flushing produced in patients with carcinoid syndrome by intravenous adrenaline and noradrenaline. *Lancet* 1959;2:715-716.
 68. Weingarten TN, Abel MD, Connolly HM, Schroeder DR, Schaff HV. Intraoperative management of patients with carcinoid heart disease having valvular surgery: a review of one hundred consecutive cases. *Anesth Analg* 2007;105:1192-1199.
 69. Limbach KE, Condrón ME, Bingham AE, Pommier SJ, Pommier RF. B-Adrenergic agonist administration is not associated with secondary carcinoid crisis in patients with carcinoid tumor. *Am J Surg* 2019;217:932-936.
 70. Kiesewetter B, Raderer M. Ondansetron for diarrhea associated with neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2013;368:1947-1948.



Karaciğerin Metastatik Nöroendokrin Tümörlerine Tedavi Yaklaşımı: Radyoembolizasyonun Yeri

Therapeutic Approach to Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Liver: The Radioembolization

Özgül Ekmekçioğlu, Pelin Arıcan, Gamze Berk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Nöroendokrin tümörler tanı sırasında %40-90 oranında karaciğer metastazı saptanan heterojen bir tümör grubu olup bu durum sağkalımı belirleyen en önemli kriterlerden birisidir. Cerrahi yöntemlerle rezeke edilemeyen, somatostatin analogları ile tedavi altında progresyon gösteren karaciğer metastazı izlenen nöroendokrin tümör olgularında lokorejyonel tedaviler arasında radyoembolizasyon güncel kılavuzlarda yerini almıştır. Bu derleme özellikle son dönemlerdeki çalışmalar ile radyoembolizasyonun tedavi protokolündeki yeri ve önemini özetlemeyi amaçlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, radyoembolizasyon, Yttrium-90, TARE

Abstract

Neuroendocrine tumors, are a heterogeneous group of tumors with 40-90% liver metastases at the time of diagnosis, and this is one of the most important criteria for determining survival. Among the locoregional treatments, radioembolization has taken its place in current guidelines in neuroendocrine tumors that cannot be resected by surgical methods and progressed under treatment with somatostatin analogues. This review aimed to summarize the recent studies with also the place and importance of radioembolization in the treatment protocol.

Keywords: Neuroendocrine tumors, radioembolization, Yttrium-90, TARE

Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET) heterojen bir tümör grubu olup çoğunlukla sessiz klinik gidişi nedeniyle saptandıkları evrede metastaz ile prezente olurlar. Karaciğer metastazı saptanma oranları tanı anında %40-90 oranında olup, olgularda sağkalımı belirleyen en önemli kriterlerden birisidir (1). Olguların bir kısmında salgılanan peptidler hormonal semptomlar oluşturarak karsinoid sendrom ile daha komplike klinik tablolar da ortaya çıkarabilmektedir. NET olgularında tedavi; somatostatin analogları, cerrahi yöntemler, hedefe yönelik tedaviler (mTOR inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri vb.) kemoterapi ajanlarını içeren

sistemik tedaviler, peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) ve lokal tedaviler ile kombinasyonlarını içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (2).

Karaciğer metastazı olan hastalarda tedavi yönetimi sistemik ve lokal tedavileri içeren olguya spesifik yöntemler olabileceği gibi; ilk sırada tercih edilen cerrahi rezeksiyon yöntemi ile 5 yıllık sağkalım %60-80 düzeyine ulaşabilmektedir (3,4). Ancak karaciğer metastazı saptanan her hasta, gerek performans gerek hastalığın yaygınlığı açısından operasyon için uygun aşamada yakalanamamaktadır. Bu nedenle sistemik toksisitesi daha düşük olan lokorejyonel tedaviler son 10 yılda progresyonsuz sağkalımda elde ettiği başarılar ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Özgül Ekmekçioğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 0212 909 67 88 E-posta: ozgulek@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3313-8087

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

yaşam kalitesine bulunduğu katkılar nedeniyle klinikte uygulanır hale gelmiştir. Ayrıca salgılanan hormonlar nedeniyle oluşan klinik semptomların azaltılmasında da başarılı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte randomize kontrollü çalışmalar ile cerrahi ve diğer tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması güncel literatürde henüz bildirilmemiştir.

Metastatik NET tedavisinde tümör yükünün azaltılması ve hormon salgılaması ile oluşan klinik semptomların kontrolü ile daha uzun süre progresyonsuz sağkalım hedeflenmektedir. Karaciğer metastazları oktreotid analogları ile kontrol altına alınmada yeterince başarılı olamadıklarından ek tedavi gerekmektedir. Metastatik nöroendokrin tümör tedavisinde en etkili yöntem olan karaciğer transplantasyonu ile 5 yıllık medyan sağkalım ise %44-%52 arasında bildirilmiştir (5). Cerrahi yöntemlerle rezeke edilemeyen, somatostatin analogları ile tedavi altında progresyon gösteren karaciğer metastazı izlenen gastrointestinal veya pankreas kaynaklı NET olgularında radyofrekans ablasyon, Bland embolizasyon, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve Yttrium-90 transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) gibi lokorejyonel tedaviler de Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (*National Comprehensive Cancer Network*) kılavuzunda yerini almıştır (6). TARE ayrıca Kuzey Amerika Nöroendokrin Tümör Derneği (*North American Neuroendocrine Tumor Society*) ve Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (*European Neuroendocrine Tumor Society*) kılavuzlarında da efektif lokal tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (7,8).

Radyoembolizasyon için güncel olarak kullanılan Yttrium-90 (Y-90) mikrosfer; resin (Sirtex Medical, Wilmington, MA) ve cam (Thera Sphere® MDS Nordion, Kanata, Canada) mikrosferler olmak üzere iki çeşittir. Temel farklılık sayı ve partikül başına taşıdığı radyasyon miktarı olup; hastaya uygulanacak olan tedavi dozu hesaplamasında belirlenen radyoaktivite miktarına etki etmektedir. Ayrıca cam mikrosferlerdeki mikrovasküler embolik etkinin resin mikrosferlere oranla daha az olduğu bilinmektedir. Detaylı bir inceleme olan 870 hastalık bir meta-analizde resin mikrosferler ile cam mikrosfer ile uygulanan TARE sonrası medyan sağkalım oranları sırasıyla 27,6 ve 31,7 ay olarak bildirilmekle birlikte, olguya spesifik bir tedavi yöntemi olan radyoembolizasyonda elde edilen bu verilerin randomize çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir (9).

Radyoembolizasyon güvenilir bir tedavi yöntemi olarak tanımlanmış olup sonrası gelişen yan etki ve toksisite oranları yapılan çalışmalarda düşük olarak bildirilmiştir. Karaciğer metastazı bulunan NET

olgularında tümör dokusunda izlenen kanlanma artışı nedeniyle radyoembolizasyon gibi uygulanan lokal tedavi protokollerinde sağlıklı karaciğer parankim etkilenmesinin az olduğu gösterilmiştir (10,11). On sekiz çalışmalık bir meta-analiz grubunda 9 çalışmada gastrit (n=4), duodenal ülser (n=2), Dekompanse karaciğer hastalığı (n=2) ve kolesistektomi gerektiren radyasyon kolesistiti (n=1) gibi nadir olgular ile birlikte, daha sıklıkla karşılaşılan yan etkiler karın ağrısı, mide bulantısı ve halsizlik olarak tanımlanmıştır (9). Çalışmada ciddi yan etkilerin sebebinin, en büyük etkenlerden birisi olan hedef dışı uygulanan radyasyon ile ilişkili olduğu özellikle vurgulanmış, bu nedenle vasküler anatomisinin iyi incelenerek sağlam karaciğer dokusunun korunması ve tümör dokusuna verilebilecek en yüksek dozu uygulayarak olguya spesifik bir tedavi yapılması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca Braat ve grubuna ait bir çalışmada progresif karaciğer metastazı bulunan NET tanılı hastalarda uygulanan Y-90 radyoembolizasyon sonrası beklenmeyen bir yan etki izlenmediği vurgulanmış ve sadece bir hastada (%2) radyasyona sekonder karaciğer hastalığı ile ölüm geliştiği bildirilmiştir (12).

Sistemik ve hedefe yönelik tedaviler, birçok kanser türünün tedavisinde umut vadeci sonuçlar göstermiştir. Metastatik progresif NET olgularında ise bir mTOR inhibitörü olan everolimus ve tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinib ile yapılan randomize klinik çalışmalarla elde edilen sonuçlarda, tedavi sonrası analizde progresyonsuz sağkalım ile ilgili anlamlı veriler elde edilmekle birlikte, genel sağkalıma katkısında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır (13,14). Benzer şekilde yapılan PROMID çalışmasında bir somatostatin analogu olan 30 mg Octreotid LAR ile plasebo karşılaştırmasında ileri evre ince bağırsak NET olgularında medyan progresyonsuz sağkalımda Octreotid kullanımında anlamlı sonuçlar elde edilmekle birlikte (14,3 ay ve 6 ay), genel sağkalıma katkısında anlamlı sonuçlar bulunamamıştır [risk oranı 0,83; %95 güven aralığı (GA) 0,47-1,46; p=0,51] (12,15). Hedefe yönelik bir sistemik tedavi yöntemi olan PRRT ile somatostatin reseptörleri aracılığıyla gerek tek başına, gerek diğer sistemik tedavi yöntemleri ile kombine edilerek metastatik NET olgularında başarılı sonuçlar elde edilmiştir (16,17,18). Ayrıca karaciğer metastazı bulunan olgularda radyoembolizasyon ile birlikte kombine tedavi güvenli olarak tanımlanmış ve başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Ezziddin ve ark.'nın (19) çalışmasında Lutetium-177 (Lu-177) DOTA-TATE tedavisi verildikten sonraki dönemde uygulanan Y-90 radyoembolizasyon tedavisi tolere

edilebilen başarılı bir tedavi olarak bildirilmiş olup ciddi bir yan etki tanımlanmamıştır. Diğer bir çalışma ile kombine tedavi uygulanan 34 hastada TARE ile 7 günlük sistemik 5-Fluorouracil uygulaması eş zamanlı yapılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada elde edilen verilerde olguların yarısında tedaviye yanıt ($n=6$ tam yanıt, $n=11$ kısmi yanıt) izlenmiş olup, ortalama yaşam süresi 29,4 ay olarak bildirilmiştir. Ayrıca $\%>50$ hasta grubunda klinik olarak da semptomlar kontrol altına alınmıştır (20).

Tümör hücrelerindeki düşük proliferasyon hızı nedeniyle çoğunlukla kemoterapiye dirençli olabilen NET olgularında, yapılan TAKE uygulamaları ile TARE yöntemi karşılaştırmalı çalışmalarda olguya spesifik tedavi değerlendirmesi gerektiği bir kez daha vurgulanmıştır (21). Ngo ve ark.'nın (22) TAKE ile TARE karşılaştırması yapılan 6 kohort grubunun katıldığı; benzer yaş, cinsiyet, tümör grade ve tümör yükü olan 643 hasta sayılı bir meta-analizde; olgularda benzer tedaviye cevap ve progresyonsuz sağkalım sonuçları elde edilmekle birlikte; TAKE ile tedavi edilen olgularda genel sağkalım (16,8 ile 81,9 ay); TARE ile tedavi edilen (14,5 ile 66,8 ay) hastalardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca diğer bir çalışmada TAKE ve TARE uygulanan heterojen bir hasta grubunun karşılaştırmasında, $\%22$ ve $\%29$ olarak belirlenen gecikmiş hepatik toksisite oranları TARE aleyhine saptanmış olmakla birlikte, tedavi sonrası hastalığın intrahepatik progresyon oranları ciddi bir farklılıkla TAKE grubunda yüksek olarak bildirilmiştir ($\%75$ vs $\%43$; $p=0,005$) (23). Bu çalışmalardan kliniğe aktarılacak tecrübe, uygun tedavi protokolleri için seçilen hasta gruplarında tedavi yanıt sonuçlarının ve progresyonsuz sağkalım sürelerinin daha yüksek oranlarda olabileceği ve yan etki profilinin azalabileceği yönündedir.

Metastatik NET tanılı hastalarda uygulanan radyoembolizasyon tedavisi ile ilgili halen literatürde çalışma sayısı yeterli olmamakla birlikte yayınlanan çalışmaların çoğunda ise heterojen hasta grubu olan datalar bildirilmiştir. Pollock ve ark.'nın (24) yaptığı bir meta-analizde; Y-90 radyoembolizasyon tedavisi uygulanmış olan metastatik NET tanılı hastalarda, tedaviye yanıt ile sağkalım arasındaki ilişki araştırılmış olup; 28 çalışmadan elde edilen 816 hastalık veride; 654 hasta reçine mikrosfer ve 162 hasta cam mikrosfer ile tedavi edilen olguların sonuçları incelenmiştir. Yapılan analizde objektif tedavi yanıtı; tüm hasta gruplarına bakıldığında $\%41$ ($\%95$ GA: $\%38-45$); reçine mikrosfer ile tedavi edilen olgularda $\%43$ ($\%95$ GA: $\%39-46$) iken Y-90 cam mikrosfer uygulanan hastalarda

$\%37$ ($\%95$ GA: $\%31-44$) olarak bildirilmiştir. Sağkalım hakkında bilgi sağlanabilen gruptaki olgulardan yapılan regresyon analizinde ise Y-90 reçine mikrosfer ile tedavi edilen hastalarda saptanan objektif tedavi yanıtı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki izlenmiş ($p<0,001$), bununla birlikte Y-90 cam mikrosferlerde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,11$) (24). Bu sonucun reçine ve cam mikrosferlerin karakter ve sefer başına düşen doz düzeyi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Tsang ve ark.'nın (25) yaptığı diğer bir güncel bir metastatik NET tanılı olgulardan oluşan çalışmada, medyan 2,2 GBq olarak doz verilen $\%69$ resin $\%29$ 'u cam mikrosferler ile tedavi edilen heterojen bir grup olguların sonuçları bildirilmiştir. Tedavi sonrası takipte saptanan bulgular; kısmi yanıt ($\%53$), stabil hastalık ve ($\%33$), progresif hastalık ($\%12$) olarak bildirilmiş olup; tedavi sonrası genel sağkalım 27,2 ay ($\%95$ GA 8,0-46,5) olarak hesaplanmıştır. Tedavi alan hasta grubunda gastrik ülser ($\%2$), abdominal ağrı ($\%6$) ve iştahsızlık ($\%4$) dışında önemli bir yan etki tanımlanmamıştır. Yapılan tek değişkenli analizde primer tümörün rezeksiyonu, iyi diferansiye tümör ve düşük Ki-67 oranının daha uzun sağkalım süreleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Sistemik derleme şeklinde yapılan güncel bir analizde; Jia ve Wang (9) Y-90 TARE uygulanan, 18 grup ve toplam 870 hasta içeren güncel literatürü yansıtan değerli sonuçlar bildirmiştir. Hasta grubunun $\%19,8$ 'ini içeren, daha öncesinde transarteriyel bland embolizasyon veya TAKE uygulanmış olan olguya, Y-90 tedavisi uygulanmış ve 3 ay sonra bu grupta $\%86$ hastalık kontrol oranı bildirilmiştir. Ayrıca medyan sağkalım süresi 28 ay olarak hesaplanmakla birlikte, sırasıyla 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları ise $\%72,5$, $\%57$, ve $\%45$ olarak bildirilmiştir. Klinik olarak karsinoid sendrom saptanan 55 hastadan 38'inde ($\%69,1$) semptomlarda iyileşme bildirilmiştir. Ayrıca tüm gruptaki hastalarda radyoembolizasyon sonrası medyan hastalık kontrol oranı ise $\%86$ olarak saptanmıştır.

TARE uygulanan hastaların takibinde karaciğer parankimini değerlendirmede altın standart yöntem olarak manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanılmaktadır. Bununla birlikte NET olgularına spesifik görüntüleme için kullanılan somatostatin analogları ile işaretlenmiş pozitron emisyon tomografisi (PET) ajanları [DOTA-TATE PET/bilgisayarlı tomografi (BT)] ile özellikle evreleme ve PRRT öncesi değerlendirme için güncel kılavuzlarda uzun süredir tavsiye edilmektedir. TARE uygulanması planlanan olgularda da yapılan çalışmalarda somatostatin reseptör görüntülemesi ile

elde edilen veriler klinik yönetim açısından büyük bir fayda sağlamaktadır. Bununla birlikte MR ve Gallium-68 DOTA-TATE PET/BT çekilen 32 hastalık bir grupta tedavi öncesi ve sonrası tümör/dalak ve tümör/karaciğer standart tutulum değeri (SUV) oranları ve difüzyon katsayı (ADC) değerleri karşılaştırılmıştır. Olgulardaki SUV oranlarındaki değişikliklerin prognostik bir değer içerdiği bildirilerek, daha uzun süreli hepatik düzeyde progresyonsuz sağkalım oranları ile ilişkili olarak değerlendirilmiş ve ADC düzeylerine göre daha değerli bir yöntem olduğu bulunmuştur (26). Bu çalışma ile MR ile karaciğer parankimi değerlendirmesinin yanında metastatik NET olgularında klinik yönetime prognostik katkıda bulunabilecek DOTA-TATE PET/BT verilerinin de göz önünde bulundurulması gerektiği bir kez daha vurgulanmıştır.

Metastatik NET olgularında PRRT başarılı sonuçlar göstermekle birlikte olguya spesifik olarak kullanılan Y-90 ile işaretlenmiş somatostatin analogları da sistemik tedavi alternatifleri arasındadır. Lawhn-Heath ve ark. (27) tarafından yapılan bir çalışmada intraarteriyel olarak uygulanan Y-90 ile işaretlenmiş DOTA-TOC ile tek doz hepatik arter aracılığı ile tedavi verilen 10 hastalık bir grupta hepatik metastazlardaki etkisi araştırılmıştır. Tek doz transarteriyel Y-90 DOTATOC uygulanması tutulumu intravenöz uygulanımla karşılaştırılmış olup radyolojik olarak hastalık yanıtı düşük olarak gösterilmiştir. Klinik uygulamada beklenen tedavi yanıtı izlenmemiş olmakla birlikte daha çok hasta sayılı çalışma gruplarında araştırmaların devam edilmesi hedeflenmiştir.

Radyoembolizasyon için günümüzde Y-90 mikrosfer (cam ve resin) daha sık tercih edilmekle birlikte Holmium-166 (Ho-166) ajanı doz hesaplama ve görüntüleme olanakları açısından tanımlanan avantajları ile anjiyografi sırasında kullanılabilen scout dozu açısından daha anlamlı sonuçlar vermesi üzerine Avrupa'da radyoembolizasyon amacıyla klinik çalışmalar ile kullanıma girmiştir. Braat ve ark.'nın (28,29) yaptığı HEPAR-PLUS çalışmasında Lu DOTA-TATE uygulanmış olan hastalarda Ho-166 ile yapılan tedavi ile tedavi cevabındaki anlamlı sonuçlara iyi bir hayat kalitesinin eşlik ettiği düşük yan etki profili gibi pozitif sonuçlar gösterilmiştir. Tüm hastalar için metastatik hedef tedavi dozu 60 Gy olmak üzere olgular RECIST 1.1 (n=30) ve mRECIST (n=26) kriterleri ile tedaviye yanıt açısından değerlendirildiğinde %43 ve %60 tedaviye kısmi veya tam yanıt elde edilmiştir. Ho-166 ajanının avantajları umut vaad etmekle birlikte yapılan tedavi uygulamalarının çalışmalar ile desteklenerek ilerleyen dönemlerde kullanımının daha da artması beklenmektedir.

Metastatik NET olgularında özetlenen çalışmalar ve analizler ile ulaşılan veriler yaşam süresi yanında, düşük yan etki profili ile hastaların tedavi dönemi süresince yaşam kalitesinin de artırılabilirliği ve bu konuda TARE uygulamalarının önemli bir yeri olduğu sonucunu yansıtmaktadır. Gerekli olgularda tedavi kombinasyonları ve sağlam karaciğer dokusunu koruyarak hedef tümör dokusuna en yüksek dozun uygulanması ile metastatik NET tedavisinde başarı oranı daha da artacaktır.

Sonuç

Metastatik NET olgularında karaciğerdeki tümör yükünün kontrolü sağkalıma etki eden en önemli faktör olarak bildirilmiştir. Diğer tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınamayan olgularda ve uygun seçilen hasta gruplarında radyoembolizasyon yöntemi ile sağkalım sürelerinde başarılı sonuçlar elde edilmiş olup, son yıllardaki artan klinik tecrübeler ile TARE artık multidisipliner bakış açısında daha sık ve uygun olgularda erken dönemde de tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte klinik kullanıma giren yeni tedavi ajanı ile elde edilen veriler de metastatik NET olguları için umut vaad edici olmakta olup, gelecekteki prospektif randomize klinik çalışmalar ile radyoembolizasyonun güvenilirliği ve olgu bazındaki başarılarının artması beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, Kornasiewicz O, Plöckinger U. Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford)* 2010;12:361-379.
2. Frilling A, Modlin IM, Kidd Mavidson B, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014;15:e8-21.
3. Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Sharma D, Davidson BR. Liver resection versus other treatments for neuroendocrine tumours in patients with resectable liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2009:CD007060.
4. Fairweather M, Swanson R, Wang J, et al. Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Long-Term Outcomes and Prognostic Factors from a Large Prospective Database. *Ann Surg Oncol* 2017;24:2319-2325.
5. Vilchez V, Gedaly R. Liver transplantation for the treatment of neuroendocrine liver metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:141-147.
6. NCCN Guidelines Version 1.2019. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Published by the National Comprehensive Cancer Network, Plymouth Meeting, PA, USA. [2019; cited 2019 Oct 4]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine_blocks.pdf.

7. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010;39:735-752.
8. Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95:157-176.
9. Jia Z, Wang W. Yttrium-90 radioembolization for unresectable metastatic neuroendocrine liver tumor: A systematic review. *Eur J Radiol* 2018;100:23-29.
10. Sommer WH, Ceelen F, García-Albéniz X, et al. Defining predictors for long progression-free survival after radioembolisation of hepatic metastases of neuroendocrine origin. *Eur Radiol* 2013;23:3094-3103.
11. Braat AJAT, Kappadath SC, Ahmadzadehfar H, et al. Radioembolization with 90Y Resin Microspheres of Neuroendocrine Liver Metastases: International Multicenter Study on Efficacy and Toxicity. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2019;42:413-425.
12. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:4656-4663.
13. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
14. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:968-977.
15. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology* 2017;104:26-32.
16. 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.
17. Yordanova A, Ahrens H, Feldmann G, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy Combined With Chemotherapy in Patients With Neuroendocrine Tumors. *Clin Nucl Med* 2019;44:e329-e335.
18. Claringbold PG, Turner JH. NeuroEndocrine Tumor Therapy with Lutetium-177-octreotate and Everolimus (NETTLE): A Phase I Study. *Cancer Biother Radiopharm* 2015;30:261-269.
19. Ezziddin S, Meyer C, Kahancova S, et al. 90Y Radioembolization after radiation exposure from peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2012;53:1663-1669.
20. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008;113:921-929.
21. Cives M, Strosberg J. Treatment Strategies for Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18:14.
22. Ngo L, Elnahla A, Attia AS, et al. Chemoembolization Versus Radioembolization for Neuroendocrine Liver Metastases: A Meta-analysis Comparing Clinical Outcomes. *Ann Surg Oncol* 2021;28:1950-1958.
23. Currie BM, Nadolski G, Mondschein J, et al. Chronic Hepatotoxicity in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumor: Transarterial Chemoembolization versus Transarterial Radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2020;31:1627-1635.
24. Pollock RF, Brennan VK, Peters R, Paprottka PM. Association between objective response rate and overall survival in metastatic neuroendocrine tumors treated with radioembolization: a systematic literature review and regression analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020;20:997-1009.
25. Tsang ES, Loree JM, Davies JM, et al. Efficacy and Prognostic Factors for Y-90 Radioembolization (Y-90) in Metastatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2020;2020:5104082.
26. Ingenerf M, Kiesel S, Karim S, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT and MRI with Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in Short- and Long-Term Assessment of Tumor Response of Neuroendocrine Liver Metastases (NELM) Following Transarterial Radioembolization (TARE). *Cancers (Basel)* 2021;13:4321.
27. Lawhn-Heath C, Fidelman N, Chee B, et al. Intraarterial Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using 90Y-DOTATOC for Hepatic Metastases of Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2021;62:221-227.
28. Braat AJAT, Kwekkeboom DJ, Kam BLR, et al. Additional hepatic 166Ho-radioembolization in patients with neuroendocrine tumours treated with 177Lu-DOTATATE; a single center, interventional, non-randomized, non-comparative, open label, phase II study (HEPAR PLUS trial). *BMC Gastroenterol* 2018;18:84.
29. Braat AJAT, Bruijnen RCG, van Rooij R, et al. Additional holmium-166 radioembolisation after lutetium-177-dotatate in patients with neuroendocrine tumour liver metastases (HEPAR PLUS): a single-centre, single-arm, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:561-570.



Nöroendokrin Tümörlerin Görüntüleme ve Tedavisinde Kullanılan Radyofarmasötiklerde Son Gelişmeler

Recent Developments of Radiopharmaceuticals for Neuroendocrine Tumor Imaging and Therapy

© Meltem Ocak

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Nükleer tıp son yıllarda nöroendokrin neoplazi (NEN) hastalarının yönetiminde önemli rol oynamaktadır. Radyoşaretli somatostatin reseptör (sstr) analogları günümüzde NEN'in görüntüleme ve tedavisi için kullanılan en gelişmiş radyofarmasötiklerdir. Sstr hedefli radyoşaretli peptitler ile klinik uygulamalarda elde edilen başarılı sonuçlar başka başka radioligand-reseptör sistemlerin geliştirilmesinin önünü açmıştır. Bu sistemlere örnek olarak iyi huylu insülinomalarda yüksek oranda bulunan glukagon benzeri peptid-1 reseptörüne (GLP-1R) hedefli radyoligandlar veya farklı tür NEN'lerde, özellikle medüler tiroid kanserinde bulunan kolesistokinin 2(CCK2)/gastrin reseptörlerine hedefli radyoligandlar,sstr negatif ve GLP-1R negatif gastrointestinal ve bronşiyal NEN'lerde bulunan glikoz bağımlı-insülinotropik polipeptit reseptörlere hedefli radyoligandlar verilebilir. Ayrıca radyoşaretli sstr agonistlerine alternatif bir yaklaşım olan radyoşaretli somatostatin antagonistleri de örnek olarak verilebilir. Bu radyofarmasötiklerin dışında bir dizi radyofarmasötik (F-18 DOPA, C-11-5-HTP, I-123 MIBG, F-18 FDG) NEN'lerin metabolik olarak görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Bu derlemede NEN'lerin görüntüleme ve tedavisinde NEN'lerde bulunan sstr dışındaki reseptörler hedefli klinikte uygulama fırsatı yakalanmış peptit bazlı radyofarmasötiklerden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin neoplazileri, somatostatin reseptör antagonistleri, minigastrin, GLP-1R, GIP, exendin-4

Abstract

Nuclear Medicine has been playing an important role in the management of patients with neuroendocrine neoplasms (NEN). Radiolabeled somatostatin receptor analogs are currently the most advanced radiopharmaceuticals used for imaging and treatment of NENs. The clinical success of somatostatin receptor targeted radiolabeled somatostatin derivatives (agonists) have paved the way for the development of new radiopharmaceuticals for other radioligand-receptor systems. The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor (GLP-1R)-radioligands, the cholecystokinin 2 (CCK2)/gastrin receptor-radioligands, glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor-radioligands are the examples of these systems. In addition, radiolabeled somatostatin antagonist, which are an alternative approach to radiolabeled somatostatin receptor agonist can be given as an example. Apart from these radiopharmaceuticals, several radiopharmaceuticals (F-18 DOPA, C-11 5-HTP, I-123 MIBG, F-18 FDG) are used for metabolic imaging of NENs. In this review the aim is to present the status of the most innovative peptide-based radiopharmaceuticals (beyond sstr agonists) for the diagnosis and treatment of NENs' receptors.

Keywords: Neuroendocrine neoplasms, somatostatin receptor antagonists, minigastrin, GLP-1R, GIP, exendin-4

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Meltem Ocak, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: melocak@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9214-3938

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

Giriş

Somatostatin Reseptör Antagonistleri

Radyoişaretli somatostatin reseptör (sstr) antagonistleri nöroendokrin neoplazilerin (NEN) görüntüleme ve tedavisi için geliştirilmiş en son yeniliklerden biridir. Günümüz klinik uygulamalarda kullanılan tüm sstr analoglarının (DOTA-TOC, DOTA-TATE, DOTA-NOC) agonist olduğu bilinmektedir. Uzun yıllar agonistlik özellik ile internalizasyon (hücre içine alım) ve hücre içi tutulum oranında bir korelasyon olduğu ve bu durumdan dolayı yüksek konsantrasyonda ve uzun sürede radyoligandların tümör hücresinde kaldığı şeklinde değerlendirildiğinden reseptör hedefli radyoligandların her zaman agonist olması yönünde bir kanıya varılmıştır. Bu paradigma radyoişaretli somatostatin antagonistlerinin *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda internalizasyon olmadan daha yüksek tümör tutulumu göstermesi ve tümör dokuda daha uzun süre kalması neticesinde sorgulanır duruma gelmiştir (1,2). Antagonistlerin agonistlere karşı sağlamış olduğu bu üstünlük hasta tümör kesitlerinde yapılan otoradyografi çalışmaları sonucu tümör yüzeyinde antagonistlerin agonistlere göre daha fazla sayıda reseptör bağlama bölgesi tanınması şeklinde açıklanmaktadır. Tablo 1’de en yaygın kullanılan sstr agonist ve antagonistlerin aminoasit dizilimleri verilmiştir (1,3). Sstr antagonistlerinin antagonist etkisi sstr agonistlerin aminoasit dizilimindeki ilk aminoasitin (Phe) D kiral özelliğinin L ile değişimi ve ikinci aminoasitin (Cys) L kiral özelliğinin D kiral ile değişmesi ile sağlandığı belirtilmiştir (3).

Radyoişaretli somatostatin antagonistlerinin NEN’lerin teşhis ve tedavisinde kullanabilir potansiyeli olduğunu ilk kez Helmut Maecke (Bazel Üniversite

Hastanesi) Jean Rivier (Salk Enstitüsü) Jean Claude Reubi (Bern Üniversitesi) ve çalışma ekipleri 2006 yılında yayımladıkları bir çalışmada göstermiştir (4). Çalışmada Bass ve ark. (5) somatostatin reseptör-2 (sstr2) ye seçicilik gösteren sstr2-ANT veya BASS ile tanımlanan antagonist ile Reubi ve ark.’nın (6) somatostatin reseptör 3’e (sstr3) seçicilik gösteren sstr3-ODN-8 antagonisti kullanılmıştır. Gerçekleşen prelinik çalışmanın *in vivo* çalışmalarında sstr2 transfeke edilmiş HEK293 hücreleri kullanılmıştır. In-111 ile radyoişaretli antagonist DOTA-BASS ile agonist DTPA-TATE birebir karşılaştırıldığında In-111 DOTA-BASS hücre içerisine internalize olmadığı ve reseptöre düşük afinite gösterdiği halde tümör tutulumu In-111 DTPA-TATE’ye göre 2 kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Benzer sonuç sıçan ve insan HEK-sstr3 ksenograftı kullanıldığında antagonist In-111 DOTA-sstr3-ODN-8 ile agonist In-111 DOTA-NOC kullanıldığında da bulunmuştur (4). Sonraki çalışmalarda NEN’lerin görüntüleme ve tedavisinde başka antagonistlerin geliştirildiği ve radyoişaretli antagonistlerin farmakolojik özelliklerini belirleyen yapısal parametrelerin belirlenmesi amaçlı çalışmaların devam ettiğini görmekteyiz. Bu çalışmaların birinde sstr2-antagonisti olan LM3 (Tablo 1) farklı radyonüklit ve şelatlar kullanılarak (Ga-68 DOTA-LM3, Ga-68 NODAGA-LM3, Cu-64 NODAGA-LM3 ve Cu-64 CB-TE2A-LM3) şelatın prelinik olarak reseptör afinitesine ve farmakokinetik özelliklerine etkisi incelenmiştir. Çalışma neticesinde Ga-68 NODAGA-LM3’ün sstr2’ye afinitesinin Ga-68 DOTA-LM3’e göre 10 kat, Cu-64 NODAGA-LM3’ün sstr2’ye afinitesinin Cu-64 CB-TE2A-LM3’e göre 5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yirmi dört saat içerisinde Cu-64 NODAGA-LM3 ile Cu-64 CB-TE2A-LM3’ün tümörden wash-out’u gözlemlenmezken 24 saat içerisinde Ga-68 NODAGA-LM3’ün yaklaşık %60’ının tümörden wash-out olduğu tespit edilmiştir (7). Fani ve

Tablo 1. Somatostatin reseptör agonist ve antagonistlerin aminoasit dizilimi

Somatostatin reseptör agonistleri
OC: D-Phe ¹ -cyclo(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)Thr(ol)
TOC: D-Phe-cyclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys)Thr(ol)
TATE: D-Phe-cyclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys)Thr
NOC: D-Phe-cyclo(Cys-1Nal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)Thr (ol)
Somatostatin reseptör antagonistleri
BASS: p-NO ₂ -Phe ¹ -cyclo (D-Cys ² -Tyr ³ -D-Trp ⁴ -Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷)D-Tyr ⁸ -NH ₂
LM3: p-Cl-Phe ¹ -cyclo(D-Cys ² -Tyr ³ -D-Aph ⁴ (Cbm)-Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷)D-Tyr ⁸ -NH ₂
JR10: p-NO ₂ -Phe ¹ -cyclo(D-Cys ² -Tyr ³ -D-Aph ⁴ (Cbm)Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷)D-Tyr ⁸ -NH ₂
JR11: p-Cl-Phe-cyclo(D-Cys ² -Aph ³ (Hor)-D-Aph ⁴ (Cbm)-Lys ⁵ -Thr ⁶ -Cys ⁷)D-Tyr ⁸ -NH ₂
Antagonist serisinden kırmızı ile belirtilen kısımlar agonist Oktreotid’den (OC) farkı belirtmekte

ark.'nın (8) 2012 yılında yayımladıkları çalışmalarında 3 farklı sstr-2 antagonistleri LM3, JR10 ve JR 11 (Tablo 1) DOTA ve NODAGA şelatları ile konjuge edilip farklı farklı (radyo) metaller ile [In(III), Y(III), Lu(III), Cu (II) ve Ga (III)] işaretlenmiştir. Çalışmanın amacı radyonüklitin etkisini tespit etmektir. Yapılan afinite çalışmalarında Ga-68 DOTA-antagonistlerinin diğer radyometaller ile işaretli antagonistlere (Y-90 DOTA, Lu-177 DOTA veya In-111 DOTA-antagonistleri) göre yaklaşık 60 kez daha az sstr2'ye afinite gösterdikleri tespit edilmiştir. DOTA şelatinin NODAGA ile yer değiştirmesi ile de Ga-68 NODAGA-antagonistlerinin Ga-68 DOTA-antagonistlerine göre sstr-2'ye afinitelerinin arttığı tespit edilmiştir (8). 2000 ve 2007 yıllarında yayımlanan çalışmalarda Ga-68 DOTA-agonistlerinin diğer radiometal-DOTA-agonistlerine göre sstr2'ye daha çok afinite gösterdikleri belirtilmiştir (9,10). Fani ve ark.'nın (8) 2012 yılında yayımladıkları çalışmada sstr2 antagonisti olan JR11'in klinik çalışmalar için daha uygun olduğu tespit edilmiştir. Gerekçesi ise Ga-68 DOTA-JR11'in ve Ga-68 NODAGA-JR11'in sstr2 reseptörlerine Ga-68 DOTA-TATE'ye göre daha düşük afinite göstermiş olsalar bile tümörde sırası ile 1,3 kat ve 1,7 kat daha fazla tutulum göstermesi (8) ile farelerde gerçekleşen tedavi uygulamalarında Lu-177 DOTA-JR11 uygulanan farede Lu-177 DOTA-TATE'ye göre daha yavaş tümör büyümesi ve daha uzun süre sağkalım gösterilmektedir (11). Literatür kayıtlarında DOTA-JR11 karşımıza OPS201 ve NODAGA-JR11 ise OPS202 olarak da çıkmaktadır.

Somatostatin Reseptör Antagonistlerinin Klinik Uygulaması

Radyoışaretli sstr-2 antagonistlerinin klinikte sstr2'yi hedefleyerek kullanılabileceğini ilk kez 2011 yılında yayımlanan bir çalışmada Wild ve ark. (12) göstermiştir. Metastatik tiroid kanseri veya nöroendokrin tümörü (NET) olan 5 hasta da antagonist In-111 DOTA-BASS'ın biyodağılımı ve tümör tutulumu değerlendirilmiştir ve sonuçlar In-111 DTPA-oktreotid (Octreoscan®) ile kıyaslanmıştır. In-111 DOTA-BASS (20µg) uygulandığında herhangi bir yan etki gözlenmediği belirtilmiştir. In-111 DOTA-BASS ile 25/28 lezyon tespit edilebilirken Octreoscan® ile 17/28 lezyon dedekte edilmiştir. Ek olarak In-111 DOTA-BASS, 4. saatin sonunda Octreoscan®'a göre 4,1 kat daha fazla tümör tutulum ve daha düşük normal organ tutulumu göstermiştir (12). Aynı çalışma grubu 2014 yılında ikinci jenerasyon antagonist olarak da tanımlayabileceğimiz DOTA-JR11'in Lu-177 ile radyoışaretlenmiş hali NET'li hastalarda ilk kez tedavi uygulamasının sonuçlarını yayımlamışlardır (13). Gerçekleştirdikleri pilot çalışmada Lu-177 DOTA-JR11

(Lu-177 OPS201) ve Lu-177 DOTA-TATE aynı dört hastada karşılaştırılmıştır. Lu-177 OPS201'in, Lu-177 DOTA-TATE'ye göre tümörde daha uzun süre kaldığı ve daha yüksek oranda tutulum gösterdiği dolayısı ile verilen tümör radyasyon dozunun daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yalnız ek olarak Lu-177 OPS201'in, Lu-177 DOTA-TATE'ye göre böbreklerde ve kemik iliğinde de biraz daha fazla tutulum gösterdiği bulunmuştur. Fakat Lu-177 OPS201'in tümör/böbrek ve tümör/kemik iliği oranları Lu-177 DOTA-TATE göre sırası ile 6,2 ve 7,2 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (13). Lu-177 OPS201 ile sstr pozitif olan 45 NET hastasının çok merkezli Faz-I/II (NCT02592707) çalışmaları devam etmektedir. Çalışmanın birinci amacı Lu-177 OPS201'in NET hastalarında güvenli ve tolere edilebilir olup olmadığını tespit etmek ikinci amacı da Lu-177 OPS201'in biyodağılımını, dozimetrisini ve tedavi etkinliğini belirlemektir. Çalışmada 8 hafta ara ile 3 defa Lu-177 OPS201 tedavi uygulaması planlanmıştır. Gerekli görülmesi durumunda ilave 2 defa daha tedavi uygulanacaktır. Bu klinik çalışma dışında Ga-68 NODAGA-JR11 (Ga-68 OPS202) ve Lu-177 DOTA-JR11 (Lu-177 OPS201) teranostik çifti tek merkezli 20 NET hastasında değerlendirilmektedir (NCT02609737). Şu ana kadar sadece kongrelerde kısmi sonuçları yayımlanmıştır (14). Çok merkezli ve 172 hastanın dahil olduğu Lu-177 OPS201/Ga-68 OPS202'nin küçük hücreli akciğer kanseri ve meme kanseri hastalarında değerlendirildiği yeni bir Faz-I/II çalışması devam etmektedir (NCT03773133). Özet olarak 2006 yılında radyoışaretli sstr antagonistleri ile sstr eksprese eden tümörlerin görüntüleme ve tedavisinde kullanılabilmek ilk verileri ile başlayan serüven birinci jenerasyon antagonistlerin (BASS) afinite ve farmakokinetik düzenlemeleri ile diğer antagonistlerin (OPS201 ve OPS202) geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Preklinik çalışmalarda elde edilen başarılı sonuçlar klinik araştırmaların önünü açmıştır. Somatostatin antagonistlerinin agonistlere nazaran NET'lerde daha fazla sstr bağlanma noktası bulması (15,16) küçük hücreli akciğer kanseri ve meme kanseri gibi daha düşük yoğunlukta sstr içeren tümörlerin görüntülenmesi ve tedavisinde kullanılabilmesi yolunu da açmıştır. Araştırmalar bu doğrultu da devam etmektedir (17).

Kolesistokinin 2 (CCK2)/Gastrin Reseptörlerine Hedefli Radyoligandlar

Kolesistokinin 2 (CCK2) reseptörleri medüller tiroid kanseri (MTK), gastroentero-pankreatik tümörler, küçük hücreli akciğer kanseri, astrositom, stromal yumurtalık kanseri, meme ve yumurtalık adenokarsinomları gibi NET'ler dışında bir çok kanser türünde eksprese edilmektedir (18,19). MTK hastalarının yönetimi

esas olarak cerrahi rezeksiyona dayanmaktadır ancak hastaların yaklaşık %50'sinde hastalık tekrar nüks etmektedir (20). Radyoterapi ve sistematik tedavilerin uzun dönem yanıtları tam olarak bilinmemektedir (21). MTK nüks ve metazlarını tespit etmek için farklı anatomik ve moleküler görüntüleme yöntemleri (örneğin; F-18 DOPA, F-18 FDG, Tc-99m (V)DMSA, Tc-99m MIBI, radyoişaretli somatostatin analogları) kullanılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemlerinde negatif sonuç veren bir çok hastada operasyon sonrası kanda kalsitonin hormon düzeyinin artması, kalsitonin değerinin ikiye katlama süresinin çok kısa olması rezekte edilemeyen akciğer ve karaciğer gibi uzak mesafe metastazların varlığı gibi durumlar görülebilmektedir (22). Otoradyografik ve ardından gelen klinik çalışmalar MTK'lerin sstr ve kolestikinin reseptör 2 (CCK2R) eksprese ettiklerini belirtmektedir. MTK'lerin sstr eksprese etme oranları (~%40) CCK2R eksprese etme oranlarına (~%90) kıyasla daha düşüktür (23). Ayrıca MTK tümör hücrelerinin farklılaşması sstr ekspresyonu ile ters orantılıdır. Bu yüzden CCK2R sintigrafisinin tümör tespitinde sstr sintigrafisine ek değer ve katkı sağladığı gösterilmiştir (23,24).

Kolesistokinin 2 (CCK2)/Gastrin'e Hedefli Radyoligandlarının Klinikte Kullanımı

Literatür kayıtlarına baktığımız zaman sulfat (s) CCK8 ve sulfatsız (ns)CCK8 veya Minigastrin türevlerinin (Tablo 2) (1) CCK2R reseptör hedeflendirilmesinde kullanıldığına dair bir çok çalışma bulunmaktadır. İlk

klinik uygulamaların 1999-2000'li yıllarda In-111 ile işaretli nsCCK8 analogu olan DTPA/DOTA-D-Asp-Tyr-Nle-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH² ile yapıldığı görülmektedir. Yapılan çalışma sonucunda tümör tutulum ve tümör/arka plan aktivitesi düşük bulunurken fizyolojik CCK2R pozitif mide tutulumu fazla bulunmuştur (25,26). Yine o yıllarda yapılan başka bir çalışmada In-111 ile işaretli DTPA-MG ile patolojik olarak CCK2R-pozitif lezyonlar dedekte edilebilmiştir ve çalışmada In-111 DTPA-MG (In-111 DTPA-Minigastrin) kullanımını sınırlayan kısmın fizyolojik olarak yoğun CCK2R eksprese eden mide tutulumu ile atılım gösterdiği böbrekler olmuştur (27). Başka bir çalışmada In-111 DTPA-MG'nin In-111 DTPA-OC'a göre düşük karaciğer tutulumu gösterdiği ve karaciğer lezyon görüntülemeye üstün olduğu belirtilmişti (28). Daha sonraki çalışmalarda In-111 DTPA-MG'nin enzimatik stabilitesini ve klinik performansını artırabilmek adına In-111 DTPA-[D-Glu¹]-MG (MG0) (Tablo 2) şeklinde modifiye edildiğine rastlamaktayız. Yapılan çalışmada In-111 DTPA-MG0'ın daha önce başka görüntüleme teknikleri ile 75 MTK hastasında tespit edilen lezyonları görüntüleyebildiği belirtilmiştir (29). Minigastrin (MG) analoglarının sCCK8'e göre CCK2 reseptörlerine yüksek afinite göstermesi ve daha düşük karaciğer, dalak tutulumu göstermesi sonraki çalışmaları MG analoglarının geliştirilmesine yönlendirmiştir. Béhé ve Behr (29) In-111 DTPA-MG0 ile görüntüleme yaptıkları çalışmada ilk kez 8 metastatik MTK hastasında Y-90 DTPA-MG0 tedavi uygulaması da gerçekleştirmiştir. Gerçekleşen ilk terapi deneyimi sonucunda ciddi böbrek

Tablo 2. (s)CCK8, (ns)CCK8 ve Minigastrin türevleri

CCK8 analogları
CCK8: D-Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂
sCCK8: D-Asp-Tyr(OSO ₃ H)-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂
CCK8(Nle): D-Asp-Tyr-Nle-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH ₂
Minigastrin analogları
MG: Leu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Glu ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Ala ⁷ -Tyr ⁸ -Gly ⁹ -Trp ¹⁰ -Met ¹¹ -Asp ¹² -Phe ¹³ -NH ₂
MG0: D-Glu ¹ -Glu ² -Glu ³ -Glu ⁴ -Glu ⁵ -Glu ⁶ -Ala ⁷ -Tyr ⁸ -Gly ⁹ -Trp ¹⁰ -Met ¹¹ -Asp ¹² -Phe ¹³ -NH ₂
MG11: D-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂
Demogastrin 2 (N ⁴ -conjugate): N ⁴ -Gly-D-Glu-(Glu) ⁵ -Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂
H ² -Met, APH070: His-His-Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂
Cyclo-MG1 (DOTA-conjugate): DOTA-DGlu-(Ala-Tyr)-D-Lys-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂ (cycloDGlu-DLys)
MGD5 (divalent; DOTA-conjugate): DOTA-Gly-Ser-Cys-(Glu-Ala-Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH ₂) ₂
PP-F10 (DOTA-conjugate): DOTA-(D-Gln) ⁶ -Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂
PP-F11 (DOTA-conjugate): DOTA-(D-Glu) ⁶ -Ala-Tyr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂
PP-F11-N (DOTA-conjugate): DOTA-(D-Glu) ⁶ -Ala-Tyr-Gly-Trp-Nle-Asp-Phe-NH ₂

toksitesitesi ile karşılaşmışlardır (29). Sonraki yıllarda böbrek toksitesitesini düşürmek amaçlı çok sayıda preklinik çalışmaların gerçekleştirilmiş olduğunu görmekteyiz. Çalışmalarda yüksek böbrek tutulumunu poli-glutamik asit veya jelofusin ko-injeksiyonu ile düşürdükleri tespit edilmiştir (30,31). Yapılan diğer çalışmalarda MG0 diziliminden böbrek tutulumunda rol alan glutamik asit dizilimleri çıkarıldığında yani MG11 (Tablo 2) dizilimi elde edildiğinde 25 kat daha az böbreklerde tutulum elde edildiği, tümör/böbrek oranında artış fakat *in vivo* stabilitesinde ise düşüş olduğu saptanmıştır (32,33). Bu durumu düzeltmek adına MG11 dizilimindeki H2Met, H2Nle ile değiştirildiğinde böbrek tutulumunda düşüş olsa da tümör tutulumu ve farmakokinetik özelliklerinde de düşüş gözlemlenmiştir. Klinikte görüntüleme amaçlı hastaya uygulandığı çalışma sonucunda tedavi uygulaması açısından yeterli bulunmadığı bildirilmiştir (34). Düşük *in vivo* stabilite sorununu çözmek adına sıklık peptid dizilimi (cyclo-MG1), polyvalency (MGD5) veya peptid dizilimine farklı non-iyonik-D-aminoasiti eklenmesi (PP-F10) gibi yeni MG türevleri ile çalışılmıştır. Çalışmalar sonucunda iyonik D-aminoasit dizilimi eklenen MG türevleri (PP-F11, PP11, CP04, MG48) (Tablo 2) yük sahibi peptid dizilimlerinin böbreklerde yüksek tutulum gösterir hipotezinin tam tersi olarak yüksek *in vivo* saflık, böbreklerde düşük tutulum ve iyileştirilmiş farmakokinetik özelliği göstermiştir. Avrupa COST BM0607 aksiyonunda 12 tane MG türevi peptid alanında uzman farklı çalışma grupları ile kapsamlı olarak birbiri ile kıyaslanarak çalışılmıştır (35,36,37) ve öncesinde diğer yayımlanan preklinik yayınlarında (38,39) desteği ile DOTA-PP-F11 (CP04) CCK2R reseptörü eksprese eden MTK hastalarında kullanıma potansiyeli en yüksek MG türevi olarak seçilmiştir. 2016 yılında 75 yaşındaki MTK hastasında Ga-68 DOTA-PP-F11 (CP04) yapılan tetkik bu potansiyeli doğrulamıştır (40). Şu anda rezekte edilemeyen MTK hastalarında radyoışaretli minigastrin türevleri ile 2 tane klinik çalışma devam etmektedir. İlk çalışma çok merkezli olup TRANSCAN çağrısı ile ERA-NET proje GRANT-T-MTC başlığı ile desteklenmektedir. Çalışmada öncelikli olarak In-111 PP-F11 (CP04) ile biyodağılım ve dosimetri çalışmaları yapılacaktır. Elde edilecek sonuçlara göre Lu-177 CP04 uygulamasına geçilecektir. İkinci çalışma ise (NCT02088645) Lu-177 PP-F11N ile Faz I çalışmalarını içermektedir. Çalışmada Lu-177 PP-F11N ile metastaz görüntüleme maksimum tolere edilecek doz hesaplaması ve yan etkiler üzerine çalışılacaktır. PP-F11N'deki "N" PP-F11 de bulunan *in vivo* stabilite sorunu olan Met aminoasitinin Nle aminoasit ile yer değiştirmiş halini ifade etmektedir. Şu anda 2 çalışmaya ait sonuçlar da yayımlanmamıştır.

Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörüne Hedefli Radyoligandlar

Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörleri (GLP-1R) insülinomalar, gastrinomalar ve feokromositomalar gibi patojilerde yüksek oranda eksprese edilirler. Fizyolojik olarak da endokrin pankreas, bağırsak, akciğer, böbrek, meme ve beyinde eksprese edilirler (41,42,43). İnsülinoma pankreas beta hücrelerinden kaynaklı hiperinsülinemik hipogliseminin en yaygın sebebi olan bir neoplazidir. İnsülinomaların yaklaşık %90'ı benign, tekli, intrapankreatik ve boyutları 2 cm'nin altındadır, yaklaşık %10'u malign ve çokludur (43,44). Benign NET olmalarına rağmen düşük yoğunlukta sstr eksprese ederken yüksek yoğunlukta GLP-1R eksprese ettikleri belirtilmiştir (42,45). Malign insülinomaların ise görüntülemeye yeterli olacak yoğunlukta sstr'yi ve yok denilecek kadar az GLP-1R'yi eksprese ettikleri belirtilmiştir (46). Bununla birlikte GLP-1R'yi hedef alan SPECT-exendin-4 analoglarının (örneğin; [Lys⁴⁰(Ahx-DTPA-(¹¹¹In)NH₂]-exendin-4, Lys⁴⁰(Ahx-HYNIC-^{99m}Tc/EDDA)NH₂]-exendin-4) (47,48) pozitron emisyon tomografisi (PET)-exendin analoglarının (örn; [Lys⁴⁰(⁶⁸Ga-DOTA)] exendin-3, ⁶⁸Ga-DO3A-VS-Cys(40)-Exendin-4, ⁶⁴Cu-BaMalSar-exendin-4 and ⁶⁴Cu-Mal2Sar-(exendin-4)₂, ¹⁸F-Exendin-4) malign insülinoma görüntülemesinde de kullanılabileceği belirtilmiştir (49,50,51,52). Ayrıca bu durum dolayısı ile elde edilecek negatif görüntüler maligniteyi gösterebilir. Bu nedenle insülinomaların görüntülenmesinde hem GLP-1R radyoligandları hem de sstr-2 radyoligandlarının kullanımı önerilebilir. Benign insülinomaların ilk basamak tedavisi cerrahi eksizyondur fakat çok küçük boyutta olmaları lokalizasyonlarının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. PET ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) tetkikleri küçük lezyonların görüntülenmesinde yüksek *in vivo* duyarlılığa ve çözünürlüğe sahiptir. Dolayısıyla SPECT ve PET görüntüleme amaçlı GLP-1R'yi hedefleyen radyoligandlar ile bir çok preklinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir.

Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörüne Hedefli Radyoligandların Klinikte Kullanımı

Klinikte GLP-1R'ye hedefli insülinoma görüntülemesini ilk kez 2008 yılında yayımlanan ve 2 hastaya uygulanan [Lys⁴⁰(Ahx-DTPA-(¹¹¹In)NH₂]-exendin-4 radyofarmasötigi ile görmekteyiz (53). Günümüzde bu konu hakkında çok merkezli bir çok klinik araştırma devam etmektedir. Yapılan öncelikli çalışmalarda DTPA veya DOTA ile Ahx aracılığı ile modifiye edilmiş [Lys⁴⁰(Ahx-DTPA-(¹¹¹In)NH₂]-

exendin-4 veya $[Lys^{40}(Ahx-DOTA-^{111}In)NH_2]$ -exendin-4 radyoligandları ile daha önce geleneksel görüntüleme teknikleri ile saptanamayan insülinomaların belirgin bir şekilde saptandıkları belirtilmiştir. In-111'in fiziksel yarı-ömrünün uzun olması cerrahi operasyon sırasında gama prob ile lezyonun tespitine olanak sağlamıştır (53,54). Ek olarak 30 hastada yapılan bu çalışmalarda $[Lys^{40}-(Ahx-DTPA-^{111}In)NH_2]$ -exendin-4 SPECT/BT'nin, BT/manyetik rezonansa göre insülinoma lezyonlarını saptamada daha duyarlı olduğu ve endojenik hiperinsülinemik hipoglisemi hastalarının tedavi yönetiminde değişikliği gidilmesine neden olduğu belirtilmiştir (54). $[Lys^{40}(Ahx-HYNIC-^{99m}Tc/EDDA)NH_2]$ -exendin-4 ile yapılan klinik çalışmalarda ise In-111'e nazaran görüntü kalitesi artmış olduğu, 11 hastada diğer klasik görüntüleme yöntemleri ile belirlenemeyen benign insülinoma lezyonlarının bulunma duyarlılık ve özgüllüğü %100 olarak değerlendirilmiştir (48). Devamında 40 hipoglisemili hastada yapılan $[Lys^{40}(Ahx-HYNIC-^{99m}Tc/EDDA)NH_2]$ -exendin-4 SPECT/BT görüntülemesinde 28 hastada lezyonlar görüntülenebilmiştir (55). $Lys^{40}-(Ahx-DTPA-^{111}In)NH_2]$ -exendin-4 görüntülemesindeki gibi bu çalışmada da yüksek böbrek tutulumu tespit edilmiştir. 2014 yılında yayımlanan bir olgu sunumunda ciddi hipoglisemisi olan hastada bilgisayar tomografisi, ultrason, F-18 FDG PET/BT, C-11 HTP PET/BT ve Oktroskan ile kesin sonuç elde edilememiş ve Ga-68 DO3A-VS-Cys⁴⁰-exendin-4 PET/BT ile yapılan görüntülemede çoklu karaciğer metastazları ile diğer lezyonlar dedekte edilebilmiştir (50). $[Nle^{14}, Lys^{40}(Ahx-DOTA-^{111}In)NH_2]$ -exendin-4 ve $[Nle^{14}, Lys^{40}(Ahx-DOTA-^{68}Ga)NH_2]$ -exendin-4 endojen hiperinsülinemik hipoglisemisi olan 5 hastada karşılaştırılmıştır (56). $[Nle^{14}, Lys^{40}(Ahx-DOTA-^{68}Ga)NH_2]$ -exendin-4 ile 4 hastada doğru şekilde lezyonlar tespit edilirken $[Nle^{14}, Lys^{40}(Ahx-DOTA-^{111}In)NH_2]$ -exendin-4 ile 2 hastada doğru olarak lezyonları tespit etmişlerdir. $Nle^{14}, Lys^{40}(Ahx-DOTA-^{68}Ga)NH_2]$ -exendin-4 saklı kalmış benign insülinoma lezyonlarını dedekte edebilirlik sensitivitesi, yüksek lezyon /arka plan oranı, kısa sürede daha düşük dozda işlem olanağı sağlaması avantajlarından dolayı favori ligandlar arasındadır ve günümüzde Faz II/III çalışması devam etmektedir (NCT02127541).

Benign insülinoma lezyonlarının küçük boyutlu olması nedeni ile klinik olarak dedeksiyonu zorlu olmaktadır. Günümüzde GLP-1R'yi hedefleyen exendin-4 analogları ile çok merkezli klinik çalışmalar (NCT03189953, NCT03785275, NCT03917238, NCT03182296, NCT03785236, NCT02542059, NCT03768518) devam etmektedir. Bununla birlikte mevcut radyoligandların

böbrek tutulumunun azaltılması ve agonist olmasından kaynaklı yan etkilerin azaltılması yönünden daha çok geliştirilmeye gereksinimleri bulunmaktadır (57).

Glikoz-bağımlı İnsülinotropik Polipeptit Reseptörüne Hedefli Radyoligandlar

Son yıllarda glukoz-bağımlı insülinotropik polipeptit reseptörleri (GIP-R) geniş spektrumda insan gastrointestinal ve bronşial NET'lerde eksprese edildiği tespit edilmiştir. İlginç şekilde GIP-R'nin yüksek oranda ekspresyonu sstr ve GLP-1R reseptör negatif malignitelerde bulunmuştur (58). Bu durum GIP türevi radyoligandların sstr radyoligandlarına ve GLP-1R radyoligandlarına alternatif veya tamamlayıcı rolü vermektedir. Günümüzde bu alanda yapılan çalışmalar hala prelinik düzeydedir. Bu konuda en yeni çalışma 2021 yılında yayımlanmıştır. Çalışmada Ga-68 S02-GIP-T4 ile insan GIP-R hücre kültüründe afinite ve spesifite çalışmaları ile prelinik *in vivo* biyodağılım çalışmaları yapılmıştır. Çalışma sonunda Ga-68 S02-GIP-T4 NET'lerin GIP-R'yi hedefleyerek NET'lerin görüntülemesinde güvenli ve non-invazif olduğu sonucuna varılmıştır (59).

Kaynaklar

1. Fani M, Peitl PK, Velikyan I. Current Status of Radiopharmaceuticals for the Theranostics of Neuroendocrine Neoplasms. *Pharmaceuticals* (Basel) 2017;10:30.
2. Carollo A, Papi S, Grana CM, Mansi L, Chinol M. State of the Art and Recent Developments of Radiopharmaceuticals for Pancreatic Neuroendocrine Tumors Imaging. *Curr Radiopharm* 2019;12:107-125.
3. Eychenne R, Bouvry C, Bourgeois M, Loyer P, Benoist E, Lepareur N. Overview of Radiolabeled Somatostatin Analogs for Cancer Imaging and Therapy. *Molecules* 2020;25:4012.
4. Gjinj M, Zhang H, Waser B, et al. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for *in vivo* peptide receptor targeting of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:16436-16441.
5. Bass RT, Buckwalter BL, Patel BP, et al. Identification and characterization of novel somatostatin antagonists. *Mol Pharmacol* 1996;50:709-715.
6. Reubi JC, Schaer JC, Wenger S, et al. SST3-selective potent peptidic somatostatin receptor antagonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13973-13978.
7. Fani M, Del Pozzo L, Abiraj K, et al. PET of somatostatin receptor-positive tumors using ⁶⁴Cu- and ⁶⁸Ga-somatostatin antagonists: the chelate makes the difference. *J Nucl Med* 2011;52:1110-1118.
8. Fani M, Braun F, Waser B, et al. Unexpected sensitivity of sst2 antagonists to N-terminal radiometal modifications. *J Nucl Med* 2012;53:1481-1489.

9. Antunes P, Ginj M, Zhang H, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:982-993.
10. 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.
11. Dalm SU, Nonnekens J, Doeswijk GN, et al. Comparison of the Therapeutic Response to Treatment with a ¹⁷⁷Lu-Labeled Somatostatin Receptor Agonist and Antagonist in Preclinical Models. *J Nucl Med* 2016;57:260-265.
12. Wild D, Fani M, Behe M, et al. First clinical evidence that imaging with somatostatin receptor antagonists is feasible. *J Nucl Med* 2011;52:1412-1417.
13. Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *J Nucl Med* 2014;55:1248-1252.
14. Reidy DL, Pandit-Taskar N, Krebs S, et al. Theranostic trial of well differentiated neuroendocrine tumors (NETs) with somatostatin antagonists ⁶⁸Ga-OPS202 and ¹⁷⁷Lu-OPS201. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):4094.
15. Cescato R, Waser B, Fani M, Reubi JC. Evaluation of ¹⁷⁷Lu-DOTA-sst2 antagonist versus ¹⁷⁷Lu-DOTA-sst2 agonist binding in human cancers in vitro. *J Nucl Med* 2011;52:1886-1890.
16. Reubi JC, Waser B, Mäcke H, Rivier J. Highly Increased ¹²⁵I-JR11 Antagonist Binding In Vitro Reveals Novel Indications for sst2 Targeting in Human Cancers. *J Nucl Med* 2017;58:300-306.
17. Mansi R, Fani M. Design and development of the theranostic pair ¹⁷⁷Lu-OPS201/⁶⁸Ga-OPS202 for targeting somatostatin receptor expressing tumors. *J Labelled Comp Radiopharm* 2019;62:635-645.
18. Reubi JC, Schaer JC, Waser B. Cholecystokinin(CCK)-A and CCK-B/gastrin receptors in human tumors. *Cancer Res* 1997;57:1377-1386.
19. Reubi JC, Waser B. Unexpected high incidence of cholecystokinin-B/gastrin receptors in human medullary thyroid carcinomas. *Int J Cancer* 1996;67:644-647.
20. Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY, Clark OH. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *Arch Surg* 2000;135:895-901.
21. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:475-485.
22. Moley JF. Medullary thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 1995;75:405-420.
23. Gotthardt M, Béhé MP, Beuter D, et al. Improved tumour detection by gastrin receptor scintigraphy in patients with metastasised medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1273-1279.
24. Gotthardt M, Béhé MP, Grass J, et al. Added value of gastrin receptor scintigraphy in comparison to somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoids and other neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:1203-1211.
25. de Jong M, Bakker WH, Bernard BF, et al. Preclinical and initial clinical evaluation of ¹¹¹In-labeled nonsulfated CCK8 analog: a peptide for CCK-B receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *J Nucl Med* 1999;40:2081-2087.
26. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, et al. Cholecystokinin receptor imaging using an octapeptide DTPA-CCK analogue in patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1312-1317.
27. Behr TM, Béhé M, Angerstein C, et al. Cholecystokinin-B/gastrin receptor binding peptides: preclinical development and evaluation of their diagnostic and therapeutic potential. *Clin Cancer Res* 1999 Oct;5(10 Suppl):3124s-3138s.
28. Behr TM, Jenner N, Béhé M, et al. Radiolabeled peptides for targeting cholecystokinin-B/gastrin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med* 1999;40:1029-1044.
29. Béhé M, Behr TM. Cholecystokinin-B (CCK-B)/gastrin receptor targeting peptides for staging and therapy of medullary thyroid cancer and other CCK-B receptor expressing malignancies. *Biopolymers* 2002;66:399-418.
30. Béhé M, Kluge G, Becker W, Gotthardt M, Behr TM. Use of polyglutamic acids to reduce uptake of radiometal-labeled minigastrin in the kidneys. *J Nucl Med* 2005;46:1012-1015.
31. Kolenc Peitl P, Tamma M, Kroselj M, et al. Stereochemistry of amino acid spacers determines the pharmacokinetics of (¹¹¹)In-DOTA-minigastrin analogues for targeting the CCK2/gastrin receptor. *Bioconjug Chem* 2015;26:1113-1119.
32. Good S, Walter MA, Waser B, et al. Macrocyclic chelator-coupled gastrin-based radiopharmaceuticals for targeting of gastrin receptor-expressing tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1868-1877.
33. Mather SJ, McKenzie AJ, Sosabowski JK, Morris TM, Ellison D, Watson SA. Selection of radiolabeled gastrin analogs for peptide receptor-targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2007;48:615-622.
34. Fröberg AC, de Jong M, Nock BA, et al. Comparison of three radiolabelled peptide analogues for CCK-2 receptor scintigraphy in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1265-1272.
35. Aloj L, Aurilio M, Rinaldi V, et al. Comparison of the binding and internalization properties of ¹² DOTA-coupled and ¹¹¹In-labelled CCK2/gastrin receptor binding peptides: a collaborative project under COST Action BM0607. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1417-1425.
36. Laverman P, Joosten L, Eek A, et al. Comparative biodistribution of ¹² ¹¹¹In-labelled gastrin/CCK2 receptor-targeting peptides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1410-1416.
37. Ocak M, Helbok A, Rangger C, et al. Comparison of biological stability and metabolism of CCK2 receptor targeting peptides,

- a collaborative project under COST BM0607. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1426-1435.
38. Konijnenberg MW, Breeman WA, de Blois E, et al. Therapeutic application of CCK2R-targeting PP-F11: influence of particle range, activity and peptide amount. *EJNMMI Res* 2014;4:47.
 39. Roosenburg S, Laverman P, Joosten L, et al. PET and SPECT imaging of a radiolabeled minigastrin analogue conjugated with DOTA, NOTA, and NODAGA and labeled with (64)Cu, (68)Ga, and (111)In. *Mol Pharm* 2014;11:3930-3937.
 40. Kunikowska J, Ziemnicka K, Pawlak D, et al. Medullary thyroid carcinoma - PET/CT imaging with 68Ga-labelled gastrin and somatostatin analogues. *Endokrynol Pol* 2016;67:68-71.
 41. Körner M, Christ E, Wild D, Reubi JC. Glucagon-like peptide-1 receptor overexpression in cancer and its impact on clinical applications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:158.
 42. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. *J Nucl Med* 2007;48:736-743.
 43. de Herder WW, Niederle B, Scoazec J-Y, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:183-188.
 44. Ademoğlu E, Candan Z, Tekçe H. Diagnosis and Treatment of Insulinoma: an up-to-date Overview. *Abant Med J* 2017;6:32-37.
 45. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:781-793.
 46. Wild D, Christ E, Caplin ME, et al. Glucagon-like peptide-1 versus somatostatin receptor targeting reveals 2 distinct forms of malignant insulinomas. *J Nucl Med* 2011;52:1073-1078.
 47. Wild D, Béhé M, Wicki A, et al. [Lys40(Ahx-DTPA-111In)NH2] exendin-4, a very promising ligand for glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor targeting. *J Nucl Med* 2006;47:2025-2033.
 48. Sowa-Staszczak A, Pach D, Mikołajczak R, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging with [Lys40(Ahx-HYNIC- 99mTc/EDDA)NH2]-exendin-4 for the detection of insulinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:524-531.
 49. Brom M, Oyen WJG, Joosten L, Gotthardt M, Boerman OC. 68Ga-labelled exendin-3, a new agent for the detection of insulinomas with PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1345-1355.
 50. Eriksson O, Velikyan I, Selvaraju RK, et al. Detection of metastatic insulinoma by positron emission tomography with [(68)ga]exendin-4-a case report. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1519-1524.
 51. Wu Z, Liu S, Nair I, et al. (64)Cu labeled sarcophagine exendin-4 for microPET imaging of glucagon like peptide-1 receptor expression. *Theranostics* 2014;4:770-777.
 52. Kiesewetter DO, Gao H, Ma Y, et al. 18F-radiolabeled analogs of exendin-4 for PET imaging of GLP-1 in insulinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:463-473.
 53. Wild D, Mäcke H, Christ E, Gloor B, Reubi JC. Glucagon-like peptide 1-receptor scans to localize occult insulinomas. *N Engl J Med* 2008;359:766-768.
 54. Christ E, Wild D, Ederer S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multicentre imaging study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:115-122.
 55. Sowa-Staszczak A, Trofimiuk-Müldner M, Stefańska A, et al. 99mTc Labeled Glucagon-Like Peptide-1-Analogue (99mTc-GLP1) Scintigraphy in the Management of Patients with Occult Insulinoma. *PLoS One* 2016;11:e0160714.
 56. Christ E, Wild D, Antwi K, et al. Preoperative localization of adult nesidioblastosis using ⁶⁸Ga-DOTA-exendin-4-PET/CT. *Endocrine* 2015;50:821-823.
 57. Felber VB, Wester HJ. Small peptide-based GLP-1R ligands: an approach to reduce the kidney uptake of radiolabeled GLP-1R-targeting agents? *EJNMMI Radiopharm Chem* 2021;6:29.
 58. Waser B, Rehmann R, Sanchez C, Fourmy D, Reubi JC. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptors in most gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:482-488.
 59. Eriksson O, Velikyan I, Haack T, et al. Drug Occupancy Assessment at the Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor by Positron Emission Tomography. *Diabetes* 2021;70:842-853.

2021 KONU DİZİNİ - 2021 SUBJECT INDEX

Ablasyon/Ablation	1	İyi diferansiye tiroid kanseri/Well differentiated thyroid cancer	122
Ac-225-DOTATATE/Ac-225-DOTATATE	300	İyi diferansiye tiroid kanserleri/Differentiated thyroid cancers	55
Ac-225/Ac-225	300	Kanser/Cancer	187, 196
Adjuvan tedavi/Adjuvant treatment	1	Karsinoid kriz/Carcinoid crisis	316
Akciğer kanseri/Lung cancer	146	Kolorektal kanser/Colorectal carcinoma	241
Akciğer/Lungs	252	Kontrastlı bilgisayarlı tomografi/Contrast-enhanced computed tomography	80
Anti tiroglobulin antikoru/Antithyroglobulin anti-body ...	63	Kromogranin A/Chromogranin A	316
Anti-tiroglobulin/Anti-thyroglobulin	55	Lenf nodu metastazi/Lymph nodes metastasis	93
Baş boyun tümörleri/Ead and neck tumors	139	Lenfoma/Lymphoma	177
Bilgisayarlı tomografi/Computerized tomography	278	Levotiroksin/Levothyroxine	33
Çocuk/Children	187	Lu-177 dozimetri/Lu-177 dosimetry	310
Diferansiye tiroid kanseri/Differentiated thyroid cancer	47, 63, 93	Lu-177-DOTATATE/Lu-177-DOTATATE	300
Diferansiye tiroid kanseri/Differentiated thyroid carcinoma..	1	Malignite/Malignancy	187
Dozimetri yönetmeliği/Regulations for dozimetry	310	Manyetik rezonans görüntüleme/Magnetic resonance imaging	80
Endometrium kanseri/Endometrial cancer	166	Manyetik rezonans/Magnetic resonance	278
Enoskopik polipektomi/Endoscopic polypectomy	263	Meme kanseri/Breast cancer	157
Exendin-4/Exendin-4	331	Metastatik nöroendokrin tümör/Metastatic neuroendocrine tumor	270
F-18 DOPA/F-18 DOPA	80	Minigastrin/Minigastrin	331
F-18 FDG PET/BT/F-18 FDG PET/CT	177	Neden dozimetri/Why dosimetry	310
F-18 FDG/F-18 FDG	80	Nöroendokrin karsinom/Neuroendocrine carcinoma ...	252, 274
FDG PET/BT/ FDG PET/CT	146	Nöroendokrin neoplazileri/Neuroendocrine neoplasms	331
FDG PET/BT/ FDG PET/CT	241	Nöroendokrin tümör/Neuroendocrine tumor	236, 274, 278, 285, 300, 316
FDG/FDG	139	Nöroendokrin tümör/Neuroendocrine tumors	263, 326
Feokromasitoma/Pheochromocytoma	293	Nöroendokrin tümör/Neuroendocrine tumour	252
Ga-68 DOTATATE PET/Ga-68 DOTATATE PET	236	Oktreotid/Octreotide	300, 316
Ga-68 DOTATATE/Ga-68 DOTATATE	80, 293	Onkoloji/Oncology	220
Ga-68 PSMA-PET/ BT/Ga-68 PSMA-PET/CT	246	Over kanseri/Ovarian cancer	166
Gastrik tümör/Gastric tumors	263	Pankreas/Pancreas	252
Gastrointestinal/Gastrointestinal	252	Paragangliomalarda/Paragangliomas	293
GIP/GIP	331	Pediatric/Pediatrics	122
GLP-1R/GLP-1R	331	Pediatric/Pediatric	187
Grad 3/Grade	274	Peptid reseptör radyonüklit tedavi/Peptide receptor radionuclide therapy	293
Hastaya özel dozimetri/Patient-specific dosimetry	310	PET/BT/PET/CT	139, 157, 166, 187, 196
Hedefe yönelik tedaviler/Targeted therapies	270	PET/MR/PET/MRI	220
I-123/I-123	70		
I-131 tedavisi/I-131 treatment	1		
I-131/I-131	70		
İmmünoterapi/Immunotherapy	196		
İnterferans/Interference	55		

2021 KONU DİZİNİ - 2021 SUBJECT INDEX

PET/PET	285	SPECT/SPECT.....	285
Pozitron emisyon tomografi/Positron emission tomography	132, 212	Standardizasyon/Standardization.....	132
Pozitron emisyon tomografisi/Positron emission tomography	80	TARE/TARE	326
Prostat kanseri/Prostate cancer	246	Tedavi cevabı/Therapy response	246
PRRT/PRRT	300	Tedavi yanıtı/Treatment response.....	241
PSMA/PSMA	246	Tedavi yanıtı/Response to therapy	132
Radyoaktif iyot tedavisi/Radioactive iodine treatment	47	Tedavi yanıtı/Therapy response.....	236
Radyoaktif iyot/Radioactive iodine	70	Tedavi yanıtı/Treatment response	139, 146, 177, 187, 196, 220
Radyoembolizasyon/Radioembolization	326	Tedavi yanıtının değerlendirilmesi/Treatment response evaluation.....	157
Radyoiyot tedavisi/Radioiodine treatment	101	Tedavi/Therapy	122
Radyoiyot/Radioiodine	113	Tedaviye yanıt/Treatment response	212
Radyolojik görüntüleme/Radiologic imaging	278	Tedaviye yanıtı değerlendirme/Treatment response evaluation.....	166
Radyonüklit görüntüleme/Radionuclide imaging.....	70	Teranostik/Theranostic.....	293
Radyoterapi/Radiotherapy	212	Teranostik/Theranostics	300
Rekürrens/Recurrence.....	93	Tiroglobulin/Thyroglobulin.....	47, 63, 113
rTSH/rTSH.....	113	Tiroid kanseri/Thyroid cancer.....	33, 70, 80, 113
Serviks kanseri/Cervical cancer	166	Tiroid/Thyroid.....	101
Somatostatin analogları/Somatostatin analogs.....	270	Tirotropin supresyonu/Thyrotropin suppression	33
Somatostatin reseptör antagonistleri/Somatostatin receptor antagonists	331	Vulva-vajen kanseri/Vulva-vaginal cancer	166
Somatostatin/Somatostatine	285	Yan etkiler/Adverse effects.....	101
		Yttrium-90/Yttrium-90.....	326

2021 YAZAR DİZİNİ - 2021 AUTHOR INDEX

Akın Yıldız	196	Murat Tuncel	80
Alev Çınar	63	Mustafa Özdeş Emer	93
Alptekin Gürsoy	33	N. Özlem Küçük	236
Aria Forouz	196	Nalan Alan Selçuk.....	241, 293, 310
Ayşa Hacıoğlu	316	Nalan Selçuk	300
Berna İmge Aydoğan	33	Nedim Cüneyt Murat Gülaldı.....	187
Burcu Esen Akkaş.....	139	Neslihan Berker	252
Elgin Özkan	113, 285	Neşe Torun	212
Emre Demirci.....	241, 293, 300	Nuri Arslan.....	63
Esra Arslan	166	Nuriye Özlem Küçük	70
Fahrettin Keleştimur	316	Ömer Yıldız	278
Fatih Tamer.....	47	Özgül Ekmekçiöğlu.....	246, 326
Gamze Berk	326	Özlem Gülbahar.....	55
Göksel Alçın	166	Özlem Özmen	146
Gözde Yaman Mütevelizade	177	Pelin Arıcan.....	326
Gül Nihal Nursal.....	157	Pınar Özgen Kıratlı	122
Hande Turna	274	Seçkin Bilgiç.....	300
Hatem Hakan Selçuk.....	278	Selçuk Ergen	270
Kübra Nur Toplutaş.....	246	Semra İnce.....	93
Levent Kabasakal	241, 246, 293, 300	Seval Beykan.....	310
Lütfiye Özlem Atay.....	220	Seyfettin Ilgan.....	1
Mehmet Reyhan	101	Seyhan Karaçavuş.....	132
Melek Büyük.....	252	Tamer Aksoy	166
Meltem Ergün.....	263	Türkay Toklu.....	310
Meltem Ocak.....	331	Uğuray Aydos.....	220
Mine Araz	70, 113, 236, 285	Zeliha Şahin	196
Mine Güllüoğlu	252	Zeynep Burak.....	47
Mine Gümüş.....	47	Züleyha Karaca	316