



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**^{68}Ga -DOTATATE VE ^{68}Ga -DOTANOC'UN
FİZYOLOJİK BİYODİSTRİBÜSYONUNUN
SEMİKANTİTATİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Evrim SÜRER BUDAK

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**^{68}Ga -DOTATATE VE ^{68}Ga -DOTANOC’UN
FİZYOLOJİK BİYODİSTRİBÜSYONUNUN
SEMİKANTİTATİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Evrim SÜRER BUDAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Binnur KARAYALÇIN

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalındaki asistanlık eğitimim sürecinde, tez çalışmamda ve genel olarak hayatın her alanında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana her türlü yardım ve desteği sağlayan sevgili hocam Prof.Dr. Binnur KARAYALÇIN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen Prof.Dr. Metin ERKİLİÇ'a, Prof.Dr. Adil BOZ'a, Doç.Dr. Funda AYDIN'a, Prof.Dr. Fırat GÜNGÖR'e ve Prof.Dr. Akın YILDIZ'a,

İhtisas süresince aynı çalışma ortamını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bölümü teknisyen ve yardımcı personeline,

Ayrıca tez sürecinde uyum içinde çalıştığımız Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr. Kemal Hakan GÜLKESEN'e ve Deniz Özel'e,

Her zaman desteklerini arkamda hissettiğim, bir ferdi olduğum için gurur duyduğum aileme; dedeme, büyükanne, annelerim, babalarım ve kardeşlerime, ailemin bir parçası olan canım arkadaşlarım Gül Alkan BÜLBÜL'e ve Gülbahar UZUN'a,

Tezimin tüm aşamalarında desteğini hiçbir zaman esirgemediği ve hep yanımda olduğu için sevgili eşime ve varlığı, öğrendiğim ilk günden beri bana mutluluk ve güç veren biricik oğluma,

içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	ix
Çizelgeler Dizini	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nöroendokrin Tümörler	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	4
2.1.3. Terminoloji ve tarihçe	5
2.1.4. Nöroendokrin tümörlerin fonksiyonellik ve lokalizasyona göre sınıflandırılması	5
2.1.5. Biyokimyasal ve histopatolojik özellikler	7
2.2. Gastroenteropankreatik Tümörler	8
2.2.1. Tanım	8
2.2.2. Sınıflama ve tarihçe	10
2.2.3. Karsinoid sendrom	13
2.2.4. Gastrik nöroendokrin tümörler	13
2.2.5. Duodenum ve proksimal jejunum nöroendokrin tümörleri	14
2.2.6. Distal jejunum ve ileum nöroendokrin tümörleri	15
2.2.7. Appendiks nöroendokrin tümörleri	15
2.2.8. Kolon ve rektum nöroendokrin tümörleri	15
2.2.9. Pankreatik nöroendokrin tümörler	16
2.3. Non-Gastroenteropankreatik Tümörler	18
2.3.1. Timik nöroendokrin tümörler	18
2.3.2. Pulmoner nöroendokrin tümörler	18
2.3.3. Tiroid medüller karsinom (MTK)	19

2.3.4. Paraganglioma ve feokromasitoma	19
2.3.5. Genital sistem nöroendokrin tümörleri	20
2.3.6. Derinin nöroendokrin tümörleri	20
2.4. Primeri Bilinmeyen Nöroendokrin Tümörler	20
2.5. Nöroendokrin Diferansiasyon İzlenebilen Tümörler	21
2.6. Somatostatin (SST) ve Reseptörleri (SSTR)	21
2.6.1. SST ve SSTR'lerin normal dokulardaki fizyolojik dağılımı	23
2.6.2. SSTR'lerinin patolojik dokulardaki dağılımı	26
2.6.3. SSTR'lerinin non-tümoral dokulardaki dağılımı	30
2.6.4. SST analogları ve görüntüleme prensipleri	30
2.7. SSTR Görüntülemeye Nükleer Tıp Yöntemleri	31
2.7.1. İndium-111 (^{111}In) oktreotid sintigrafisi	33
2.7.2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC oktreotid sintigrafisi	33
2.7.3. MIBG	33
2.7.4. PET ajanları	34
2.8. ^{68}Ga İle İşaretli DOTA Bileşikleri	36
2.8.1. ^{68}Ga özellikleri	36
2.8.2. ^{68}Ga -işaretli dota peptidlerin avantajları	37
2.8.3. Jeneratör özellikleri	37
2.8.4. Madde hazırlığı ve işaretleme	37
2.8.5. ^{68}Ga DOTATOC	37
2.8.6. ^{68}Ga DOTANOC	38
2.8.7. ^{68}Ga DOTATATE	38
2.8.8. Klinik endikasyonlar	38
2.8.9. Uyarılar-önlemler	39
2.8.10. Çekim öncesi prosedür	39
2.8.11. ^{68}Ga -DOTA işaretli peptidlerin fizyolojik dağılımı	41
2.8.12. Görüntü analizi	41
2.8.13. Raporlama	42
2.8.14. Hata nedenleri	42

3. GEREÇ ve YÖNTEM	44
3.1. Hastalar	44
3.2. Radyofarmasötik sentez ve işaretleme	44
3.3. Hasta Hazırlığı ve ⁶⁸ Ga-DOTANOC/TATE PET/BT Çekim Protokolü	45
3.4. Görüntü Analizi	46
3.5. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR	48
4.1. Hasta Özellikleri	48
4.2. Fizyolojik Tutulum Paternleri	51
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇLAR	85
7. ÖZET	88
8. ABSTRACT	91
9. KAYNAKLAR	93

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

¹¹¹In	İndium-111
¹¹C-5-HTTP	11C -5-Hydroxytryptophan
¹¹C-HED	11C-hydroxyephedrine
¹⁸F-DOPA	18F-dihydroxyphenylalanine
¹⁸F-FDG	18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose
5-HIAA	5-Hidroksiindol Asetik Asit
5-HTTP	5-Hidroksitriptofan
⁶⁸Ga	Galyum-68
^{99m}Tc	Teknesyum 99m
AADC	Aromatik Amino Asit Dekarboksilaz
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AWOSEM	Attenuation-Weighted Ordered Subset Expectation Maximization
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CEA	Carcinoembryonic antigen
CgA	Kromogranin A
CRH	Corticotropin-releasing hormone
DNES	Diffüz Nöroendokrin Sistem
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECL	Enterochromaffin Like
ENETS	European Neuroendocrine Tumour Society
G	Grade
GEP NET	Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör
GH	Growth Hormone
GHRH	Growth-hormone Releasing Hormon
GİS	Gastrointestinal Sistem
H&E	Hemotoksilen-Eozin
IV	İntravenöz

İPMT	İntraduktal Papiller Müsinöz Tümör
LDCV	Large Dense Core Vesicles
MANEC	Miks Nöroendokrin Karsinom
MBq	Megabecquerel
MEEC	Miks Ekzokrin-Endokrin Karsinom
MEN	Multiple Endokrin Neoplazi
MeV	Mega Elektron Volt
MHK	Merkel Hücreli Karsinom
MIBG	Metaiodobenylguanidine
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTK	Medüller Tiroid Karsinomu
NCI	National Cancer Enstitute
NEC	Neuroendocrine Carcinoma
NED	Nöroendokrin Diferansiasyon
NET	Nöroendokrin Tümör
nM	Nanomol
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
PBNET	Primeri Bilinmeyen Nöroendokrin Tümör
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PNET	Pankreatik Nöroendokrin Tümör
PP	Pankreatik Polipeptid
PP	Pancreatic Polypeptide
PRRT	Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi
ROI	Region of Interest
RT-PCR	Real-Time Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SD	Standart Deviasyon
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SF	Serum Fizyolojik
SLMV	Synaptic-like Microvesicles
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography

SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SRS	Somatostatin Reseptör Sintigrafisi
SST	Somatostatin
SSTR	Somatostatin Reseptör
SUV_{max}	Maximum Standardized Uptake Value
SUV_{mean}	Mean Standardized Uptake Value
US	Ultrasonografi
VIP	Vazoaktif İntestinal Peptid
VIPoma	Verner-Morrison Sendromu
WDNEC	Well Differentiated Neuroendocrine Carcinoma
WDNET	Well Differentiated Neuroendocrine Tumor
ZES	Zollinger Ellison Sendromu
α	Alfa
β	Beta

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Batı ülkelerinde nöroendokrin tümör insidansı	4
2.2. SEER 1973–2007 verilerine göre NET’lerin anatomik yerleşimleri ve tümör tipine göre dağılımı	6
2.3. Ki-67 indeks	12
2.4. Mitoz sayısı	12
2.5. Nativ somatostatin 14 ve 28	22
4.1. ⁶⁸ Ga-DOTATATE ve ⁶⁸ Ga-DOTANOC’un fizyolojik biyodistribüsyonu	52
4.2. ⁶⁸ Ga-DOTATATE hipofiz görüntüsü	52
4.3. ⁶⁸ Ga-DOTANOC hipofiz görüntüsü	53
4.4. ⁶⁸ Ga-DOTATATE karaciğer görüntüsü	53
4.5. ⁶⁸ Ga-DOTANOC karaciğer görüntüsü	53
4.6. ⁶⁸ Ga-DOTATATE dalak görüntüsü	54
4.7. ⁶⁸ Ga-DOTANOC dalak görüntüsü	54
4.8. ⁶⁸ Ga-DOTATATE karaciğer ve dalak görüntüsü	54
4.9. ⁶⁸ Ga-DOTANOC karaciğer ve dalak görüntüsü	54
4.10. ⁶⁸ Ga-DOTATATE pankreas baş kısım görüntüsü	55
4.11. ⁶⁸ Ga-DOTANOC pankreas baş kısım görüntüsü	55
4.12. ⁶⁸ Ga-DOTATATE pankreas gövde ve kuyruk görüntüsü	55
4.13. ⁶⁸ Ga-DOTANOC pankreas gövde ve kuyruk görüntüsü	56
4.14. ⁶⁸ Ga-DOTATATE böbrek görüntüsü	56
4.15. ⁶⁸ Ga-DOTANOC böbrek görüntüsü	56

4.16.	⁶⁸Ga-DOTATATE adrenal gland görüntüsü	57
4.17.	⁶⁸Ga-DOTANOC adrenal gland görüntüsü	57
4.18.	⁶⁸Ga-DOTATATE mide görüntüsü	57
4.19.	⁶⁸Ga-DOTANOC mide görüntüsü	58
4.20.	⁶⁸Ga-DOTATATE submandibuler gland görüntüsü	59
4.21.	⁶⁸Ga-DOTANOC submandibuler gland görüntüsü	59
4.22.	⁶⁸Ga-DOTATATE parotis görüntüsü	59
4.23.	⁶⁸Ga-DOTANOC parotis görüntüsü	60
4.24.	⁶⁸Ga-DOTATATE tiroid görüntüsü	60
4.25.	⁶⁸Ga-DOTANOC tiroid görüntüsü	60
4.26.	⁶⁸Ga-DOTATATE timus görüntüsü	61
4.27.	⁶⁸Ga-DOTATATE prostat görüntüsü	61
4.28.	⁶⁸Ga-DOTANOC prostat görüntüsü	61
4.29.	⁶⁸Ga-DOTATATE lenf nodu görüntüsü	62
4.30.	⁶⁸Ga-DOTANOC lenf nodu görüntüsü	62

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Nöroendokrin tümörlere eşlik eden klinik sendromlar	4
2.2. Gastroenteropankreatik endokrin hücreler, salgıladıkları peptidler ve lokalizasyonları	9
2.3. GEP-NET DSÖ sınıflaması	12
2.4. ENETS ve DSÖ 2010'a göre gradeleme sistemi	12
2.5. Nöroendokrin hücre/differansiasyon içeren karsinomlar	21
2.6. SSTR'lerin nativ SST ve analoglarına bağlanma afiniteleri	22
2.7. Bölgesel SSTR alt tip (SSTR1-SSTR5) ekspresyonuna ait real-time RT-PCR verileri (total RNA mikrogram başına düşen mRNA kopya sayısı) ve bölgesel SSTR ekspresyon yüzdeleri	24
2.8. Vücutta farklı dokularda bulunan SSTR'lerin dağılımı	25
2.9. SSTR'lerin GİS ve immün sistemdeki dağılımı	26
2.10. İnsan tümörlerinde SSTR1-5 ekspresyon paternleri	28
2.11. Tümörlerde peptid reseptör ekspresyonu	29
2.12. Nöroendokrin tümörlerde kullanılan SST analogları	31
4.1. Genel hasta özellikleri	48
4.2. ⁶⁸ Ga-DOTATATE grubu hasta özellikleri	49
4.3. ⁶⁸ Ga-DOTANOC grubu hasta özellikleri	50
4.4. ⁶⁸ Ga-DOTATATE ve ⁶⁸ Ga-DOTANOC gruplarında SUV _{max} değerleri	63
4.5. ⁶⁸ Ga-DOTATATE ve ⁶⁸ Ga-DOTANOC gruplarında SUV _{mean} değerleri	64
4.6. ⁶⁸ Ga-DOTATATE grubunda süreye göre SUV _{max} değerleri	66
4.7. ⁶⁸ Ga-DOTATATE grubunda süreye göre SUV _{mean} değerleri	67
4.8. ⁶⁸ Ga-DOTANOC grubunda süreye göre SUV _{max} değerleri	68
4.9. ⁶⁸ Ga-DOTANOC grubunda süreye göre SUV _{mean} değerleri	69

1. GİRİŞ

Nöroendokrin Tümörler (NET) diffüz nöroendokrin sistemden (DNES) köken alan heterojen bir tümör grubudur. Epidemiyolojik çalışmalar NET insidansında özellikle son dekatta belirgin bir artış olduğunu göstermektedir (1). Bu tümörlerin en önemli ortak özelliği çeşitli nöroendokrin belirteçler eksprese etmeleri ve biyolojik aktif peptid ve aminler sekrete ederek karsinoid sendrom gibi klinik semptomlara yol açmalarıdır. Diğer bir karakteristik özellikleri ise, hücre yüzeylerinde belirgin somatostatin reseptör (SSTR) ekspresyonu yapmalarıdır (2). Bugüne kadar beş ayrı SSTR alt tipi (SSTR1-5) tanımlanmakla birlikte NET'lerin dominant olarak SSTR2 olmak üzere değişen oranlarda reseptör ekspresyonu yaptıkları gösterilmiştir. NET'lerin SSTR ekspresyonu yapmaları, radyo işaretli SST analogları ile fonksiyonel görüntüleme yapılabilmesinin ve radyonüklid tedavinin temelini oluşturmaktadır (3).

Primer tümörün lokalizasyonunun ve yayılımının doğru şekilde saptanması tedavi seçimi açısından hayati öneme sahiptir. Ancak bu, lezyon boyutuna ve tümör lokalizasyonuna bağlı olarak her zaman kolay olmayabilir. NET hastalarında görüntüleme, ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi morfolojik, veya ¹¹¹In-oktreotid somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılabilir. SST analogu olan oktreotidin ¹¹¹In ile işaretlenmesi ile oluşturulan ¹¹¹In-DTPA-Phe¹-oktreotid, Octreoscan, NET tanı, evreleme ve takibinde sensitif bir tanı yöntemidir ve tercihen SSTR2'ye bağlanır (4). Ancak karaciğer ve barsak gibi yüksek fizyolojik tutulum gösterdiği organlardaki küçük lezyonları saptamada zorluklar yaşanabilir. Ayrıca, gama kameranın uzaysal rezolüsyonunun düşük olması da bir diğer limitasyonudur.

Son çalışmalar, ⁶⁸Ga-DOTA-SST analogları [DOTA-D-Phe1-Tyr3-oktreotide (DOTATOC), DOTA-D-Phe1-Tyr3-oktreotate (DOTATATE), DOTA-1-Nal3-oktreotide (DOTANOC)] kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemenin NET tanısında oldukça faydalı ve BT, planar ve "single photon emission computed tomography" (SPECT) SRS görüntülemeye üstün olduğunu göstermiştir (5,6,7). SPECT ile karşılaştırıldığında Pozitron Emisyon Tomografi (PET)'nin uzaysal rezolüsyonu daha yüksektir ve radyofarmasötik biyodistribüsyonunun kantitatif olarak (SUVmax ve SUVmean gibi)

değerlendirilmesine olanak sağlar. SUVmax ve SUVmean gibi dağılımı semikantitatif olarak gösteren parametreler, hücre yüzeyindeki reseptör yoğunluğunu yansıtarak tutulumun paterni açısından (fizyolojik-patolojik) yol gösterici olabilir. ⁶⁸Ga ile işaretli DOTA-SST analogları, NET hücre yüzeyinden eksprese edilen SSTR'lerine spesifik olarak bağlanırlar. ⁶⁸Ga-DOTATATE, SSTR2'ye selektif olarak yüksek afinite (octreoscan'a göre 100 kat daha fazla) bağlanma gösterirken, ⁶⁸Ga-DOTANOC SSTR2, SSTR3 ve SSTR5 olmak üzere daha geniş bir bağlanma profiline sahiptir. Her iki ajan da hedef dışı alanlardan hızla ekskrete edilirler ve yüksek hedef/zemin oranına sahiptirler. Ancak bu görüntüleme ajanlarının tutulumu sadece NET'lere özgü değildir. Hipofiz, adrenal, böbrekler, dalak, karaciğer başta olmak üzere normal organ ve dokularda da çok geniş ve değişken tutulum gösterirler. Özellikle düşük ve atipik tutulumun izlendiği, lezyonun hipofiz, adrenal gibi fizyolojik tutulumun da izlenebildiği bir alanda lokalize olduğu durumlarda değerlendirme oldukça güçleşir. Bu nedenle, normal organlardaki tutulum paterninin ve tutulum aralığının bilinmesi büyük önem taşır. Literatürde, ⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC'un NET tanı ve tedavi yönetiminde diğer yöntemlere üstünlüğünü gösteren pek çok çalışma olmasına rağmen, fizyolojik tutulumun izlendiği tümör dışı organlardaki biyodistribüsyonu ile ilgili çok az veri bulunmaktadır.

Bu çalışmada, NET tanısı ile ⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/BT görüntüleme yapılan hastalarda; **1)** Fizyolojik tutulum alanlarının saptanarak bu alanlardaki tutulumların SUVmax ve SUVmean ($\pm$ SD) gibi semikantitatif parametreler kullanılarak ortalamalarının ($\pm$ SD) ve, **2)** Değer aralıklarının (min-max) belirlenmesi, **3)** Tutulumların çekime alınma süresi (>60 ve ≤ 60 dakika) ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve **4)** Elde edilen verilerin literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

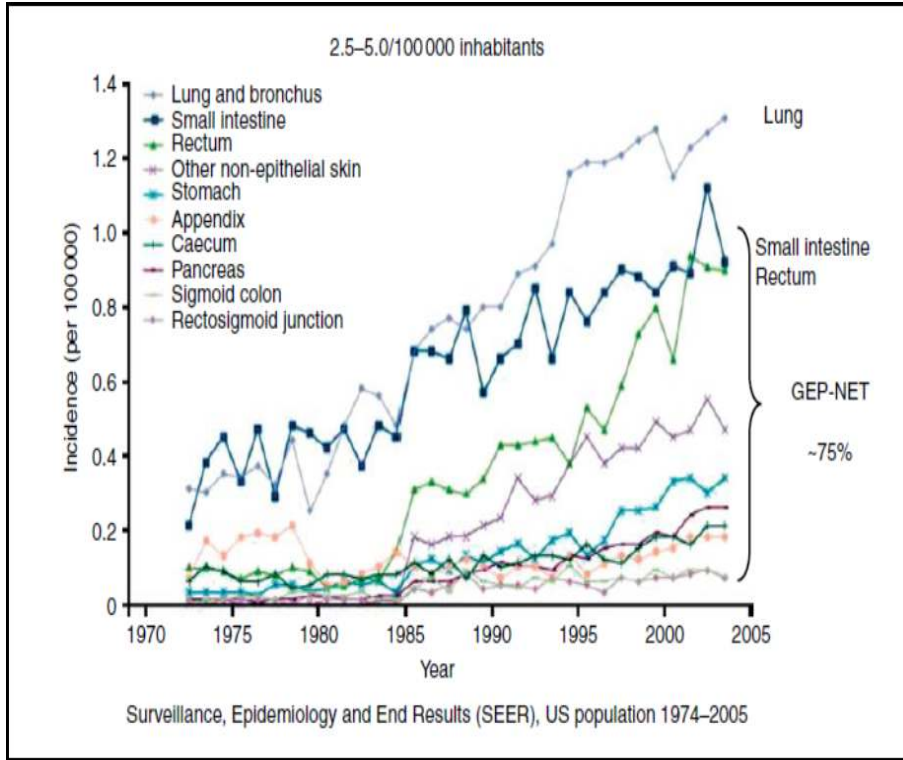
2.1. Nöroendokrin Tümörler

Nöroendokrin tümörler (NET), sekretuar granüller içeren, biyojenik amin ve polipeptid hormon üretme yeteneğine sahip endokrin hücrelerden köken alan heterojen bir tümör grubudur. Bu tümörler adrenal medulla, hipofiz ve paratiroid bezi gibi endokrin organlardan köken alabileceği gibi tiroid, pankreas gibi organların adacık hücrelerinden veya respiratuar ve gastrointestinal sistem içerisinde dağılmış endokrin hücrelerden (diffüz endokrin sistem) de gelişebilirler (8). Diffüz endokrin sistemin sinir elemanlarıyla bir dizi ortak antijeni paylaşıyor olması nedeniyle, bu hücre tiplerinden köken alan tümörler için nöroendokrin tümörler teriminin kullanılması uygun görülmüştür (9). Bazı NET'ler nadiren kötü davranış gösterebilir ve nadiren malign potansiyele sahip (kötü differansiye) olabilirler de, büyük çoğunluğu yavaş büyüme (iyi differansiye) ve multipotent differansiasyon kapasitelerini koruma eğilimindedirler (10). NET'ler metabolik olarak çeşitli aktif substanslar (amin ve peptidler) üretip sekrete ederek farklı klinik sendromlara yol açabilirler (11). İlaven hücrelerinde nöroamin uptake mekanizmaları ve/veya hücre membranlarında somatostatin (SST) gibi pek çok reseptör içermeleri bu tümörlerin tanımlanmaları, lokalize edilmeleri ve ayrıca tedavi edilebilmeleri açısından çok büyük önem taşır (8). Bu tümörler ya sporadik olarak ya da ailesel geçişli sendromların (multiple endokrin neoplaziler gibi) bir parçası olarak ortaya çıkmaktadır. Ailesel geçişli sendromların parçası olarak ortaya çıkanlar belirli genetik defektlerle ilişkili olup moleküler düzeyde tanımlanmışlardır (12).

2.1.1. Epidemiyoloji

Nispeten nadir görülen tümörler olmalarına rağmen görülme insidansları giderek artış göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (NCI) 2007'de yapmış olduğu Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) çalışması verilerine göre, insidans 5,76/100000, prevalans 35/100000 olarak bulunmuştur. Ayrıca insidansda alt tipe bağlı olarak yıllık %3-10'luk artış saptanmıştır. NET insidansı 1973'de 1,1/100000 iken, 2005'de 6,2/100000 olarak bulunmuştur (13). Bu artış muhtemelen daha sensitif tanı yöntemlerinin (görüntüleme ve endoskopik açıdan) geliştirilmesine ve klinisyenlerin bu konudaki duyarlılığının artmasına bağlıdır.

Regresyon analizleri kullanılarak, 2015 yılında NET insidans ve prevalansının sırasıyla 10,9/100000 ve 65/100000 olacağı tahmin edilmektedir (14).



Şekil 2.1. Batı ülkelerinde nöroendokrin tümör insidansı (15).

2.1.2. Etiyoloji

Geniş toplum tabanlı veriler, sigara, alkol, hipergastrinemik sendromların NET gelişimi için birer risk olduğunu desteklemektedir (16). Sporadik görülebildikleri gibi, MEN tip 1 ve 2, Von Hippel Lindau gibi herediter sendromlar da NET için risk oluşturmaktadır

Çizelge 2.1. Nöroendokrin tümörlere eşlik eden klinik sendromlar.

Sendrom	NET tipi
MEN tip 1	Gastrinoma, insülinoma, non-fonksiyonel NET
MEN tip 2	Medüller tiroid ca, Feokromasitoma
Nörofibromatozis tip 1	Somatostatinoma
Von Hippel Lindau	Non-fonksiyonel NET
Tuberoz Skleroz	Nadir non-fonksiyonel NET'ler, insülinoma

2.1.3. Terminoloji ve tarihçe

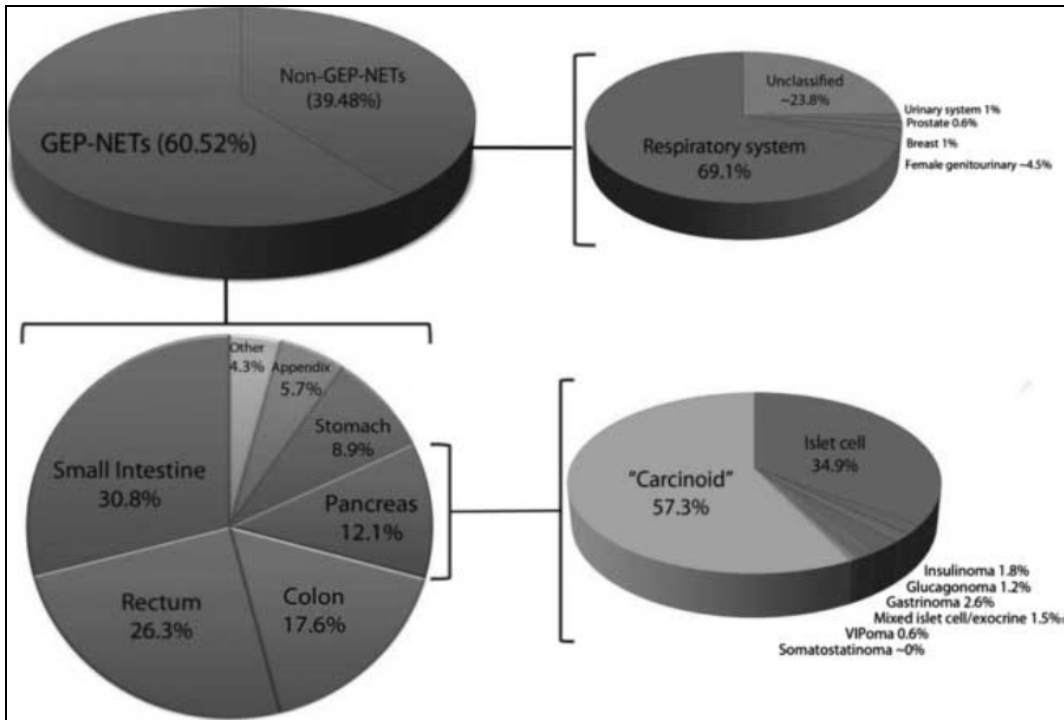
Zaman içerisinde nöroendokrin tümör terminolojisinde değişiklikler olmuştur. 20. yüzyılın başlarında ilk kez Oberndorfer isimli Alman asıllı patolog tarafından karsinom benzeri özellikleri ve nispeten benign davranışlarından dolayı 'karsinoid' terimi kullanılmıştır (15). Mason 1928'de karsinoidlerin endokrin tümörler olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Lembech 1953'de karsinoid tümörlerde serotonin varlığını göstermiş ve 1955'de Page ve arkadaşları karsinoid sendromlu hastalarda idrarda artmış 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) varlığını tanımlamışlardır (17). İlaveten agresif, kötü diferansiasyon gösteren tümörler 'atipik karsinoid' olarak adlandırılmıştır. 1963 yılında Williams ve Sandler karsinoid tümörleri embriyolojik kökenlerine göre ön barsak (foregut), orta barsak (midgut) ve arka barsak (hindgut) NET'leri olarak sınıflandırmışlardır. Bu klasifikasyon ile NET'leri oluşturan tümör grupları arasındaki klinikopatolojik farklılıklar ilk defa vurgulanmıştır. Ancak bu sınıflama rutin kullanımda çok fazla kabul görmemiştir. Çünkü zamanla tümör gruplarının her birinin kendi içinde de biyolojik özelliklerinin birbirinden çok farklı olduğu gözlenmiştir (18). Karsinoid terimi pekçok kaynakta halen kullanılmakla birlikte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); diferansiasyon derecesi ve proliferasyona göre yeni bir sınıflama oluşturmuş ve karsinoid terimi yerine nöroendokrin tümör (NET) terminolojisinin kullanılması gerektiğini vurgulamıştır (19).

2.1.4. Nöroendokrin tümörlerin fonksiyonellik ve lokalizasyona göre sınıflandırılması

NET'ler lokalizasyonu, tümör boyutu ve klinik semptomlara bağlı olarak farklı biyolojik ve fonksiyonel davranış gösterirler. Hormon ilişkili semptomlara bağlı olarak NET'ler fonksiyonel (%33-60) ve non-fonksiyonel olarak sınıflandırılabilirler. Fonksiyonel NET'ler, biyoaktif peptid üretme, depolama ve salgılama yeteneğine sahip olup bu maddelerin biyolojik etkilerine bağlı olarak pek çok klinik tablo ile presente olabilirler. Nöroendokrin hücrelerin fizyolojik olarak ürettiği peptidlerden ayrı olarak fonksiyonel NET'ler endokrin organların normalde ürettiği hormonları da sentezleyebilirler; örneğin ektopik hormon sekresyonu gibi. Non-fonksiyonel NET'ler ise daha çok barsak obstrüksiyonu veya iskemisi gibi mekanik etkilerle presente olurlar. Bazen de hiçbir bulgu vermeksizin tanısal prosedürler sırasında tesadüfen saptanabilirler (15).

NET'ler en sık gastrointestinal sistem (GİS) lokalizasyonunda (%60,52) yerleşmekte olup, bunlar gastroenteropankreatik NET (GEP-NET) olarak isimlendirilirler. Gastrointestinal sistem dışı yerleşimli tümörler nonGEP-NET (%39.48) adını almakta olup bu grupta en sık yerleşim yeri bronkopulmoner sistemdir (%27,4). Ayrıca daha az sıklıkla tiroid, paratiroid, adrenal gland, genital sistem (over, testis, prostat), hepatobiliyer sistem, meme, orta kulak ve deride yerleşim gösterebilirler (20).

Bazı NET'ler ise metastazları ile tanı alabilirler ve bu grupta primer odak her zaman saptanamayabilir, bu grup ise 'primeri bilinmeyen nöroendokrin tümörler' (PBNET) adı altında incelenebilir.



Şekil 2.2. SEER 1973–2007 verilerine göre (49012 vaka) NET'lerin anatomik yerleşimleri ve tümör tipine göre dağılımı (13).

2.1.5. Biyokimyasal ve histopatolojik özellikler

Serotonin ve Metabolitleri

Klinik olarak fonksiyonel NET'ler salgıladıkları spesifik peptidlere göre tipik sendromlara yol açar. Bunların içinde en fazla tanımlanan peptid serotoninidir. 5-hidroksitriptofandan (5-HTP) sentezlenir ve metabolize olduktan sonra idrardan 5-hidroksiindol asetik asit (5-HİAA) olarak atılır. Özellikle orta barsak NET'leri için idrarda 5-HİAA önemli bir belirteçtir. Bu testin spesifitesi yaklaşık %88 civarındadır. Ancak bazı gıdalar (muz, avakado, domates gibi) ve ilaçlar (parasetamol, florourasil, kafein) idrardaki 5-HİAA düzeyini arttırabilir. Son zamanlarda trombositlerde serotonin ve öncül molekülü 5-hidroksitriptofan ölçümü özellikle az miktarda serotonin salgılayan NET'lerin tanısında kullanılmaktadır. Ön barsak NET'leri az miktarda 5-HTP dekarboksilaz içerdiğinden idrarda 5-HTP, 5-HT ve 5-HİAA atılır.

Kromogranin A

Kromogranin A (CgA), endokrin ve nöroendokrin hücrelerin merkezi büyük yoğun veziküllerinde (large dense core vesicles, LDCV) yer alan diğer peptidlerle beraber depolanan ve aktif olarak salgılanan glikoproteinlerin kromogranin ailesine ait üyesidir. Bu nedenle tanıda histolojik tümör belirteci olarak, tedavi sırasında da tümör kitlesini yansıtan takip kriteri olarak kullanılır. CgA, sinaptofizin ile birlikte nöroendokrin diferansiyasyon için genel bir belirteç olarak kabul edilir ve CgA boyanmasının kaybolması daha az diferansiye histoloji ile koroledir. CgA, GEP-NET hastalarında kullanılan en yararlı test olarak bilinir.

Sinaptofizin

Sinaptofizin (p38) sinir hücrelerinin küçük sinaptik membranlarında yer alan temel nöronal proteindir. Wiedemann ve arkadaşları normal nöroendokrin hücreler ve tümörlerinde sinaptofizin varlığını, Buffa ve arkadaşları da sinaptofizinin normal ve tümörlü dokularda peptid içeren (CgA pozitif) küçük berrak vezikül popülasyonundan immüno kimyasal ve yapısal olarak ayırt edilebildiğini göstermişlerdir. Sinaptofizin pozitif hücreler sinaptik benzeri mikroveziküller (synaptic-like microvesicles, SLMV) olarak adlandırılır. Sinaptofizin nöroendokrin diferansiyasyonu gösteren genel histolojik bir belirteçtir.

Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Nöron spesifik enolaz adını santral nöronlara özgü bir enzimin varlığına dair eski bir gözlemden alır. Daha sonra birçok endokrin hücrede ve periferik otonomik sinirlerde yer aldığı görülmüştür. Bishop ve arkadaşları gastrointestinal sistem ve pankreasta yer alan endokrin ve sinir hücrelerinde NSE varlığını göstermişlerdir. Daha sonra önceleri argentafin ile boyanan normal nöroendokrin ve tümör hücrelerinin genel sitozolik belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Dokuda Ki-67 Proliferasyon İndeksi Değerlendirilmesi

NET'lerde proliferasyon oranı, Hemotoksilen-Eozin (H&E) boyalı doku kesitinde büyük büyütmede mitoz sayısı sayılarak veya Ki-67 antikoru ile pozitif boyanan hücrelerin oranına bakılarak ölçülebilir. Ki-67'nin bir proliferasyon marker'i olarak tanımlanmasının nedeni hücre siklusunda S, G₂ ve M fazındaki hücreleri, dolayısıyla aktif olarak bölünen hücreleri göstermesidir. Ve bu oran %Ki-67 indeksi olarak ifade edilir. Ki-67 indeksi, tümör derecesinin (grade'inin) temel bulgusu olarak kabul edilir. Nitekim son (2010) DSÖ sınıflamasında da tümör grade'i açısından bir belirteç olarak kullanılmıştır (21). NET'ler prognostik olarak Ki-67 indeksine göre NET grade 1 (G₁), grade 2 (G₂), nöroendokrin karsinom (NEC, G₃) olarak ayrılır; bu gruplarda Ki-67 indeksi sırasıyla %2, 3–20, ve >20%'dir.

2.2. Gastroenteropankreatik Tümörler (GEP-NET)

2.2.1. Tanım

GİS (pankreas dahil) vücudumuzun en büyük endokrin yapılanması olan Diffüz Nöroendokrin Sistem (DNES)'in en önemli parçasıdır. Gastrointestinal DNES'den kaynaklanan tümörlere Gastroenteropankreatik Tümörler denilmektedir. GEP-NET'ler DNES'in erken evresindeki kök hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir. Nöroendokrin tümörler denilmesinin sebebi bu tümör hücrelerinin nöral kökenli hücrelere ait özellikler göstermeleri ve salgı yapmalarıdır (22). Çoğunlukla peptid hormonlar ve aminler üretirler ve salgırlar. Farklı hormonlar üreten ve GEP-NET gelişimi için potansiyel orjin olabilen 14'den fazla hücre tipi vardır. Bu hücreler çoğunlukla kromogranin A (CgA), sinaptofizin ve nöron spesifik enolaz (NSE) gibi proteinler eksprese ederler.

Çizelge 2.2. Gastroenteropankreatik endokrin hücreler, salgıladıkları peptidler ve lokalizasyonları (23).

LOKALİZASYON	PEPTİD	HÜCRE TİPİ
MİDE	Gastrin Somatostatin	G D
DUODENUM/JEJENUM	Sekretin Kolesistokinin Gastrik İnhibitör Peptid Somatostatin	S I K D
İLEUM/KOLON	Enteroglukagon Peptid YY Somatostatin	L L D
PANKREAS	İnsülin Glukagon Pankreatik Polipeptid (PP) Somatostatin	B A D1 D

GEP-NET’ler bir peptid yapılı hormonun aşırı salgılanmasına bağlı nöroendokrin sendromlara yol açtıklarında ‘Fonksiyonel GEP-NET’, herhangi bir klinik tabloya neden olmuyorsa ‘Non-fonksiyonel GEP-NET’ olarak adlandırılırlar.

GEP-NET’lerin ortak özellikleri (24)

- Histolojilerinin tipik olması (glandüler yapılı, uniform görünümlü yuvarlak hücreler)
- CgA, sinaptofizin veya NSE gibi ortak glikoproteinler ile özgül olmayan immünohistokimyasal boyanma
- Salgıladıkları peptid ile neden oldukları özgün klinik tablolar (İnsülinoma, VIPoma, karsinoid sendrom vb.)
- Nöroendokrin sendromlara yol açan vakaların genellikle karaciğer metastazı yapmış olmaları
- Seyrek görülen tümörler olmaları
- Nispeten yavaş seyirli ve tedaviye kısmi cevaplı tümörler olmaları

GİS boyunca NET gelişim alanlarına bakıldığında dominant olarak ince barsaklarda (%44.7), takiben rektum (%19.6), apendiks (%16.7), kolon (%10.6), ve midede (%7.2) gelişim gösterirler. Pankreatik NET’ler daha nadir görülmekle birlikte tüm pankreatik tümörlerin %1-2’sini oluştururlar (20).

2.2.2. Sınıflama ve tarihçe (25)

Tüm nöroendokrin tümörlerin potansiyel olarak malign olduğu kabul edilir. Ancak GİS ve pankreasta izlenen pek çok farklı özellik bunların metastaz yapma kapasitelerinde ve biyolojik davranışlarında farklılık oluşmasına neden olur. İlaveten hücrelerin hormonal içeriği ve neden oldukları klinik tablolar da farklılık gösterir. GEP-NET'lerin bu biyolojik olarak kompleks yapısının nedeni muhtemelen GİS ve pankreasta belli bir oranda dağılım gösteren endokrin hücreler ve bunların fonksiyonel farklılıklarıdır. Bu nedenle GEP-NET'leri sınıflandırmak tarih boyunca oldukça zor olmuştur. 1963 yılında Williams ve Sandler karsinoid tümörleri embriyolojik kökenlerine göre ön barsak (foregut), orta barsak (midgut) ve arka barsak (hindgut) NET'leri olarak sınıflandırmışlar ve bu 3 grup arasında anlamlı klinikopatolojik farklılıklar olduğunu saptamışlardır. Ön barsak (foregut); bronkopulmoner (akciğer, timus), mide, duodenum (proksimal) ve pankreas, orta barsak (midgut); distal duodenumdan çıkan kolona kadar (distal jejunum, ileum, appendiks, çekum), son barsak (hindgut); kolon (transvers ve inen kolon) ve rektum lokalizasyonlu tümörler olarak tanımlanmıştır. Ancak son iki dekada özellikle foregut tümörleri arasında saptanan anlamlı farklılıklar bu sınıflamanın klinik tanısallık yaklaşımındaki faydalarını önemli ölçüde kısıtlamıştır. Nöroendokrin tümörler için yapılan ilk Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) klasifikasyonu 1980 yılında yayınlanmış, sonrasında 2000 yılında GİS kaynaklı NET'ler (10), 2004'de ise pankreatik NET'ler (26) için yeniden düzenlenmiştir. Sonrasında GEP-NET'lerin biyolojik davranışını öngörme açısından yeni bir yaklaşım getirilmiştir. İlk adım olarak pür endokrin ve miks endokrin-ekzokrin tümörler birbirinden ayrılmıştır. İkinci olarak köken aldığı orjinlerinden bağımsız olarak pür NET'ler 3 ana sınıfa ayrılmıştır; 1) Muhtemelen benign davranışa sahip iyi differansiye NET'ler (WDNET), 2) Davranışı belirsiz WDNET ve low-grade malign davranış gösteren iyi differansiye endokrin karsinomlar, 3) High-grade malign davranış gösteren kötü differansiye endokrin karsinomlar.

Üçüncü basamakta, GIS ve pankreas adacık hücrelerinde karsinoid olarak da isimlendirilen iyi differansiye, low-grade proliferasyon gösteren tümörler köken aldığı dokulara (mide, duodenum, jejunum, ileum, apendiks, kolon, rektum ve pankreas), boyut, makroskobik ve/veya mikroskobik yayılıma, anjiyoinvazyon, proliferatif aktivite (Ki-67) ve yol açtığı sendromlara göre yeniden sınıflandırılmışlardır (10,26). Bu hücreler sinaptofizin ve CgA ile immün boyanma gösterirler. Yüksek oranda

proliferatif hücre içeren kötü differansiye nöroendokrin karsinomlar (NEC) ise değişmez yüksek orandaki malign potansiyellerinden dolayı ayrı bir grupta incelenmiştir. Bu hücreler ise sinaptofizin ile diffüz, Cg A ile ise seyrek ve tek tük boyanma gösterirler. Son yıllarda DSÖ sınıflamasının tedavi açısından daha doğru bilgi sağlaması adına prognostik bilgi de içeren kriterlerle desteklenmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS), GEP-NET'lerin tanı ve tedavisi için lokalizasyona spesifik TNM sınıflamasını da içeren klavuzlar geliştirmiştir (27,28). İlâveten, mitotik sayıma ve Ki-67 proliferasyon indeksine dayalı 3 aşamalı derecelendirme sistemi (26,28) ve standart bir tanısal prosedür önerilmiştir (29). Grade 1 (Ki-67 index $\leq 2\%$) ve grade 2 (Ki-67 indeks $2-20\%$) NET'ler iyi differansiye tümörler olarak değerlendirilirken, grade 3 (Ki-67 indeks $>20\%$) NET'ler kötü differansiye tümörler olarak kabul edilmişlerdir.

Son yayımlanan 7. AJCC/UICC kılavuzunda (30) GİS ve pankreasın iyi differansiye NET'ler için geliştirilen TNM sınıflaması pekçok kriter açısından ENETS-TNM sınıflamasından (31) farklılık göstermektedir. Bu sınıflama yüksek grade'li NEC'leri içermemekle birlikte bazı lokalizasyonlar açısından ENETS sınıflamasına göre eksiklikler göstermekteydi. Bu iki sistem klinisyenler açısından tanısal karmaşayı biraz daha arttırmıştır.

2010'un ikinci yarısında DSÖ sınıflaması revize edilmiştir (32). Bu yeni sınıflama pek çok değişiklikler içermektedir. Öncelikle, 'nöroendokrin' tanımlaması sinaptofizin gibi nöral markerleri eksprese eden neoplastik hücreleri tanımlamakta kullanılmaktadır. İkincisi; NET terminolojisi hem iyi hem de kötü differansiye nöroendokrin tümörler için kullanılmaktadır. Üçüncüsü GİS ve pankreasın pür NET'leri 2 ana grupta incelenmektedir; 1) İyi differansiye NET'ler, 2) Kötü differansiye NEC'ler.

NET'ler de kendi aralarında proliferatif aktivitelere göre G1 NET (karsinoidin eş değeri) ve G2 NET olarak ayrılmıştır. NEC'ler ise G3 tümörler olup, küçük hücreli ve büyük hücreli olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. NET ve NEC ler için lokalizasyona ve yayılıma dayalı TNM sınıflamaları da bulunmaktadır. Ayrıca nöroendokrin hücrelerin yanı sıra (tüm tümör hücrelerinin $\%30$ 'undan fazla) non-endokrin komponent içeren (özellikle adeno karsinom) tümörler de pür NET'lerden ayrı olarak miks adenonöroendokrin karsinomlar (MANEC) olarak isimlendirilmişler ve miks nöroendokrin karsinom ve hiperplastik ve preneoplastik lezyonlar da ayrı grup olarak

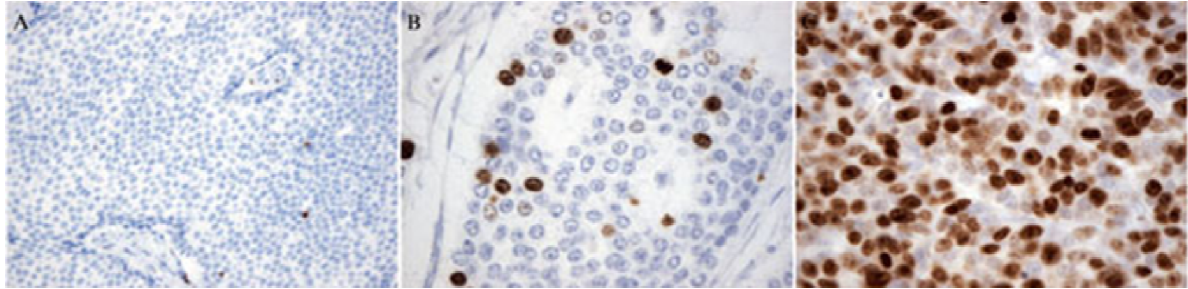
sınıflandırılmıştır. Sınıflandırırken DSÖ 2010 ve ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society)'e göre mitotik indeks ve Ki-67 proliferasyon indeksine bakıp yüksek olan değer dikkate alınmalıdır.

Çizelge 2.3. GEP-NET DSÖ sınıflaması.

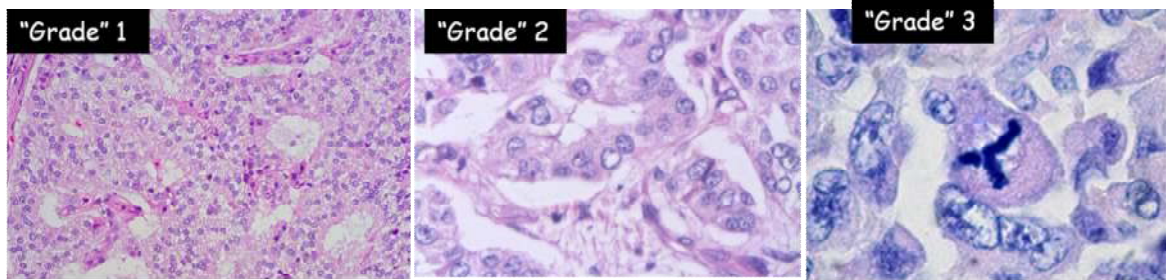
DSÖ 1980	DSÖ 2000	DSÖ 2010
Karsinoid	İyi differansiye endokrin tümör (WDET)	NET G1 (Karsinoid)
	İyi differansiye endokrin karsinom (WDEC)	NET G2
	Kötü differansiye endokrin karsinom/küçük hücreli karsinom (PDEC)	NEC (NET G3) Büyük hücreli/küçük hücreli tip
Mukokarsinoid Miks arsinoid- Adenokarsinom	Miks ekzokrin-endokrin karsinom (MEEC)	Miks adenonöroendokrin karsinom (MANEC)
Psödötümöral lezyonlar	Tümör benzeri lezyonlar	Hiperplastik ve preneoplastik lezyonlar

Çizelge 2.4. ENETS ve DSÖ 2010'a göre gradeleme sistemi.

Derece 'Grade'	Mitoz Sayısı/10 BBA	Ki-67 İndeksi (%)
NET G1	<2	≤2
NET G2	2-20	3-20
NET G3 (NEC)	>20	>20



Şekil 2.3. Ki-67 indeksi.



Şekil 2.4. Mitoz sayısı.

2.2.3. Karsinoid sendrom

Karsinoid sendrom, orta barsak NET'lerinin barsak obstrüksiyonu ve karın ağrısından sonra üçüncü en sık prezentasyon şeklidir. Serotonin karaciğerde inaktive edilir ve sadece karaciğer metastazı varsa dolaşıma katılır. Orta barsak NET'lerinin az bir kısmı karaciğer metastazı olmaksızın da neden olan ajanların sistemik dolaşıma serbest olarak verilmesini sonucu karsinoid sendrom ile prezente olabilirler (33). Tipik bulgular, flushing ve diare (en sık), karın ağrısı, pellegra benzeri deri bulguları, bronkospazm, sağ kalp yetmezliğidir. Atipik bulgular olarak da depresyon, Cushing sendromu, iştahsızlık, artrit, retroperitoneal fibrozise bağlı üreteral obstrüksiyon saptanabilir. Tanıda en önemli test, 24 saatlik idrarda 5-HIAA düzeyinin ölçümüdür.

2.2.4. Gastrik nöroendokrin tümörler

Tüm GEP-NET'lerin %11-41'inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (34). Az diferansiye NET'ler de eklendiğinde, 4 tip gastrik NET'den bahsedilir. Tip I en sık görülen tiptir ve tüm vakaların %70-80'ini oluşturur (35). Tip 2 ve 4 ise nadir görülür.

Tip I gastrik NET'ler kronik atrofik gastrit ile ilişkilidirler ve hastaların yarısından çoğunda pernisiyöz anemi vardır. Kadınlarda ve 6-7. dekatta daha sık görülür. Genellikle anemi veya karın ağrısı için tanısal amaçlı yapılan endoskopide tespit edilirler. Parietal hücre kaybı nedeniyle hipoklorhidri ve hipergastrinemi gelişir. Sıklıkla çapları 1 cm'den küçük, multifokal tümörlerdir. Çoğunlukla midenin korpus veya fundusunda yerleşimlidirler. Prognozu iyidir. Genellikle çok küçük olduklarından endoskopik olarak çıkarılırlar. Çok nadir vakalarda (>2 cm ve muskularis propria infiltrasyonu varsa) reyonel lenf nodu metastazı görülebilir (36). 1 cm'den küçük birkaç adet polip için endoskopik rezeksiyon ve izlem önerilir. Birden fazla, >1 cm poliplere, muskularis propria uzanımı olanlara ve/veya sık rekürrensi olanlara cerrahi rezeksiyon veya antrektomi önerilir. Malign gelişim veya lokal cerrahi rezeksiyona rağmen rekürrens varsa, lenf nodu diseksiyonu ile parsiyel veya total gastrektomi yapılır.

Tip 2 gastrik NET'ler Zollinger Ellison Sendromu (ZES) ile ilişkilidirler. Kronik atrofik gastrit ile ilişkili tümörler gibi ZES ile ilişkili NET'lerin de hipergastrinemili hastalarda enterokromafin-benzeri hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çoğunlukla MEN-I ile ilişkilidir. Yaklaşık olarak kadın ve erkeklerde eşit olarak, 50'li yaşlarda görülür (37). Genellikle <1.5 cm, mukoza ve submukozaya sınırlı,

multifokaldır ve mide korpusunda gelişir. Vakaların yaklaşık %10'unda olduğu gibi eğer anjiyoinvazyon varsa veya tümör çapı >2 cm ve/veya muskularis propriayı invaze etmişse metastaz olasıdır. Prognozu ve tedavisi tip I gastrik NET'ler ile benzerdir.

Tip 3 (sporadik) gastrik NET'ler soliterdir. Ortalama 55 yaşında ve erkeklerde daha sık görülürler. Midede herhangi özel bir yerleşimleri yoktur. Tanıda üçte biri >2 cm'dir. Histolojik olarak enterokromafin-benzeri hücrelerden oluşurlar ve iyi diferansiyedirler. Primer olarak flushing ile karakterize, histamin aracılı olduğu düşünülen atipik bir karsinoid sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Bazen de hastalar kanama, obstrüksiyon gibi belirtilerle başvurabilirler. Çoğunluğu başvuru anında metastatiktir ve bazen ölümcül olabilir.

Tip 4 gastrik NET, küçük-orta boyutta hücrelerden oluşan, az diferansiye solid bir karsinomdur. Erkeklerde daha sık görülür. Tanı anında çoğu ileri evrededir (>4 cm) ve metastatiktir. Prognozu kötüdür ve gastrik karsinomalar gibi tedavi edilmelidir.

2.2.5. Duodenum ve proksimal jejunum nöroendokrin tümörleri

Tüm GEP-NET'lerin %22'sinden sorumludurlar (37). Erkek/kadın (E/K) oranı 1.5/1'dir ve genellikle 5. ve 6. dekatta görülürler. Duodenum ve proksimal jejunumda 5 tip NET görülür. Bunlar gastrinomalar, somatostatinomalar, nonfonksiyonel serotonin veya kalsitonin üreten tümörler, az diferansiye nöroendokrin karsinomalar ve gangliositik paragangliomalarlardır. Üçte ikisi gastrinomalardır. En nadir görülenler, az diferansiye nöroendokrin karsinomalar ve gangliositik paragangliomalardır (38). Sıklıkla kanamaya neden olurlar. Ampuller veya periampuller yerleşimli olanlar sarılığa neden olabilirler. Nadiren karsinoid sendrom gelişebilir. Duodenal gastrinomalar sporadik veya Zollinger Ellison Sendromu -I ile ilişkili olabilirler. Her iki durumda da, genellikle 1 cm'den büyük değildirler ve duodenumun 1. kısmına lokalizedirler. MEN-I ile ilişkili olanlar genellikle birden fazladır. Tanı anında bazen rejjyonel lenf nodlarında metastazlar bulunabilir. Karaciğer metastazları daha geç gelişir (38). Somatostatinomalar sıklıkla periampuller bölgede yerleşim gösterirler ve somatostatin salınımı nadiren klinik bir sendroma neden olur. Serotonin/ kalsitonin salgılayan tümörlerin karaciğer metastazları karsinoid sendroma neden olabilir. Az diferansiye karsinomlar genellikle periampuller bölgede yerleşirler. Tanıda çoğunlukla uzak metastazları vardır ve kötü prognozludurlar. Gangliositik paragangliomalar diğer tümörlerle göre daha genç yaşta, papilla Vateri çevresinde görülürler ve genellikle benigndirler.

2.2.6. Distal jejunum ve ileum nöroendokrin tümörleri

Tüm GEP-NET'lerin yaklaşık %25'inden sorumludurlar. Kadınlar ve erkekler eşit olarak etkilenir, 3-10. dekat arasında, en sık da 6. dekatta görülürler. Genellikle terminal ileumda gelişirler ve ileoçekal valvi de içeren komşu çekuma ilerlerler. Karın ağrısı, kusma, intestinal obstrüksiyon, kilo kaybı en sık başvuru sebepleridir. Tanı anında sıklıkla >2 cm'dirler ve muskularis propriayı invaze etmişlerdir. Bu rejyonel lenf nodlarına metastaz yapmış anlamına gelir. Karsinoid sendrom sadece karaciğer metastazı olan hastalarda görülür. Lenf nodu ve karaciğer metastazı sıktır fakat karsinoid sendrom sadece %5-7 hastada görülür. Kemik ve akciğer metastazı da görülebilir.

2.2.7. Appendiks nöroendokrin tümörleri

Tüm GEP-NET'lerin yaklaşık %20'sinden sorumludurlar. Appendikte görülen en sık tümörlerdir. Kadınlarda daha sık görülür ve sıklıkla 3. ve 5. dekatta tanı alırlar. Çoğu vakaya apandisitli hastaların appendektomi spesimenlerinden insidental olarak tanı konulur. Prognozları ileal tümörlerden daha iyidir. Genellikle appendiks distalinde lokalizedirler. Tümör çapı ve mezoappendiks invazyonu en önemli prognostik faktörlerdir (39). %95'inden fazlasının çapı <2 cm dir. Çapı >2 cm tümörü olan hastaların yaklaşık 1/3'ünün nodal veya uzak metastazı vardır.

2.2.8. Kolon ve rektum nöroendokrin tümörleri

Çekum ve transvers kolonda yerleşimli tümörler tüm GEP-NET'lerin %8'inden, inen kolon ve rektosigmoidde yerleşimliler ise %20'sinden sorumludurlar (37). Kolon ve rektum NET'leri genellikle 5. ve 6. dekatta görülürler. Kadın erkek dağılımı eşittir. Kolon NET'leri az diferansiye nöroendokrin karsinomlardır. Tanı anında genellikle metastaz yapmışlardır ve prognozları kötüdür. Karın ağrısı ve kilo kaybı görülebilir. Hastaların %5'inden azında karsinoid sendrom gelişebilir (37). Rektal NET'ler daha sıktır ve prognozları kolon yerleşimli olanlara göre biraz daha iyidir. Çoğunlukla asemptomatikler ve karsinoid sendrom görülmez. Semptomu olan hastalar ise genellikle rektal kanama, ağrı veya konstipasyon ile başvururlar. Çoğu <1 cm'dir. Metastazlar ≥ 2 cm ve muskularis propria invazyonu olan tümörlerde görülebilir. Az diferansiye nöroendokrin karsinomaların prognozu ise kötüdür.

2.2.9. Pankreatik nöroendokrin tümörler (PNET)

Tüm pankreatik neoplazmların %1-2'sini oluştururlar. Çapları genellikle 1-5 cm'dir. Fonksiyonel ve non-fonksiyonel olarak 2 grupta incelenebilirler. Non-fonksiyonel olanlar çoğunlukla ≥ 5 cm'dir. İki cm üzerinde tümör çapı olanlar artmış malign davranış riskine sahipken, >3 cm olanlar genellikle maligndir. Büyük çoğunluğu iyi diferansiye tümörlerdir.

Fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler

Uygunsuz hormon salınımına bağlı klinik sendromlara neden olurlar. Bunlar; insülinoma, gastrinoma, glukagonoma, VIPoma (Verner-Morrison Sendromu) ve nadir olarak da somatostatinoma, GHrelinoma ve ACTHoma'dır.

İnsülinoma

Tüm fonksiyonel PNET'lerden en sık görülenidir. İnsülinomaların %90'ından fazlası benignidir ve kadınlarda daha sık görülür. Çoğu vaka 30-70 yaşları arasında gelişir. %94'ü sporadiktir. Yaklaşık %85'i soliterdir. %90'ından fazlası 1-2 cm boyutundadır. Malign olanları genellikle ortalama 6 cm'dir ve hastaların %5'i tanı anında metastatiktir. Metastazlar genellikle karaciğer, lenf nodu veya her ikisine olur. Çoğunluğu pankreas parankiminde, baş, gövde ve kuyrukta eşit oranlarda görülür. Ekstrapankreatik insülinoma (çok nadir) sıklıkla duodenum duvarında görülür. Tanıda, Whipple triadının (hipoglisemiye ilişkin semptomlar, plazma glukoz düzeyinin <3 mmol/L olması, belirtilerin glukoz alımını takiben kaybolması) doğrulanması gereklidir.

Gastrinoma

İnsülinomadan sonra en sık ikinci tümördür. Genelde 'gastrinoma üçgeni' denilen, pankreas boyun-korpus bileşkesi, duodenum ikinci-üçüncü kısmın birleştiği yer ve ana safra kanalı ile sistik kanalın birleştiği nokta arasında kalan bölgede yerleşimlidirler. Yaklaşık %45'i pankreas orijinli iken, %35-40'ı duodenum, yaklaşık %10-15'i ise periduodenopankreatik lenf nodlarından kaynaklanmaktadır. Mide, proksimal jejunum, akciğer, over ve safra yollarında da gelişebilmektedir. Sıklıkla birden fazladır ve eş zamanlı olarak pankreas, duodenum ve reyonel lenf nodlarında lokalizedirler. Gastrinoma için ortalama tanı yaşı 48, E/K oranı 1/3'dür. %86.1'ine ZES eşlik etmektedir. Tipik gastrinoma 4 cm'den büyük değildir ve tanı anında %60-80'i

karaciğere veya rejiyonel lenf nodlarına metastaz yapmıştır (9). Aşırı gastrin salınımı ZES'den sorumludur ve karın ağrısı, ciddi ve rekürren peptik ülser, ishal, üst gastrointestinal sistem kanaması ve ösefajite neden olur. Jejunum gibi olağan olmayan lokalizasyonlarda ülser gelişebilir. Tanı, bazal açlık gastrin düzeyinin >1000 pg/ml olması ve sekretin ile stimüle edildiğinde gastrin düzeyinin >200 pg/ml artması ile konfirme edilir. Gastrik pH'nın >3.0 olması da ZES tanısından uzaklaştırır.

Glukagonoma

Dört 'D' ile karakterizedir: Dermatit (nekrolitik migratuar eritem), diabet, derin ven trombozu ve depresyon. Sıklıkla pankreas kuyruğunda gelişirler. Hastalar genellikle 40-70 yaş arasındadır ve kadınlarda biraz daha sık görülür. Yaklaşık %60-70'i tanı anında karaciğere veya lenf nodlarına metastaz yapmıştır. MEN-I' in parçası olarak görülebilirler.

VIPoma (Verner-Morrison Sendromu)

Sulu diare, hipokalemi ve aklorhidri ile karakterizedir. Tanıda %60'ından fazlası metastatiktir. %10'u pankreas dışı yerleşimlidir. Pankreasta ise daha çok kuyruk yerleşimlidir. Ortalama 48 yaşında ve kadınlarda daha sık görülür. Tanısı, plazma vazoaktif intestinal peptid (VIP) düzeyinin >60 pmol/L olması ile teyit edilir. MEN-I' in parçası olarak görülebilirler.

Non-Fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler

Belirli bir hormonal sendroma neden olmazlar fakat serumda yükselmiş hormon seviyesi veya dokuda hormonal immünreaktivite gösterebilirler. Genellikle büyüktürler ve MEN-I haricinde unifokaldirler. Pankreasta baş/gövde/kuyrukta sırasıyla 7/1/1.5 oranında yerleşim gösterirler (40). Nonfonksiyonel tümörler genellikle büyük çapa ulaşınca veya metastazları ortaya çıkınca klinik belirti verirler. İlk bulgular ağrı (%36) ve sarılıktır (%28); %16'sı insidental olarak saptanır. Sıklıkla 5-6. dekatta ortaya çıkarlar. Tanıda gecikme nedeniyle teşhis edildiklerinde çoğunlukla metastatiklerdir.

2.3. Non-GEPNET'ler

2.3.1. Timik nöroendokrin tümörler

Timik NET'ler nadir olup MEN-1 sendromunun komponenti (%25 oranında) olabilir. MEN-1 sendromunun komponenti olarak gelişenler tipik olarak 40 yaş üzeri (>%70), sigara içme öyküsü olan (>%70) erkeklerde (>%95) görülmekte olup, Cushing sendromu veya karsinoid sendroma yol açmazlar (41). Kötü prognozludurlar ve çoğu tanı anında metastatiktir. Genelde non-fonksiyoneldir ve anterior mediastinal kitle şeklinde prezente olabilir. Kalsifikasyon içerebilir ve superior vena kava sendromuna neden olabilir. Plevra, perikard, büyük damarlar ve çevresel lenf bezlerine invazyon sık görülür. Fonksiyone timik NET'ler adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayabilir ve Cushing sendromuna yol açabilir. Bilateral adrenal hiperplazi oluşabilir. Bu tümörlerden diğer salgılanan hormonlar kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ve 5-HT'dir. Karsinoid sendrom bildirilmemiştir.

2.3.2. Pulmoner nöroendokrin tümörler

Pulmoner NET'ler, primer akciğer tümörlerinin yaklaşık %1'ini, iyi differansiye NET'lerin ise %25'ini oluşturur (42). Proksimal bronş mukozasında yer alan nöroendokrin Kulchitsky hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bronkopulmoner sistem gastrointesinal sistemden sonra NET'lerin görüldüğü en sık bölgedir. Akciğerin nöroendokrin tümörleri malignite potansiyeline göre dört gruba ayrılmışlardır: 1) Benign ya da tipik karsinoid; 2) Düşük grade malign ya da atipik karsinoid; 3) Büyük hücreli nöroendokrin karsinom; 4) Küçük hücreli karsinom.

Akciğerin tipik karsinoidleri genellikle 5. dekatta görülür ve kadınlarda daha sıktır. Sigarayla ilişkisizdir. Sık görülen yakınmalar öksürük, hemoptizi, wheezing ve göğüs ağrısıdır. Tıkayıcı lezyonlar sık pnömoniye yol açar. Karsinoid sendrom nadir (%3) görülür (43). Tümör tarafından ACTH, GHRH ve PTH ilişkili proteinler salgılanması sırasıyla Cushing sendromu, akromegali ve hiperkalsemiye yol açar (44). Bronşiyal karsinoidlerin prognozu çok iyidir. Tanı için kullanılan yöntemler nispeten nonspesifiktir. Kanama riskine rağmen tanı için bronkoskopik biyopsi kullanılır. Lenf bezi metastazı olmadığı sürece radikal tedavi metodlarından kaçınılmalıdır. Lobektomi, segmentektomi ve bronkotomi ile tümör enükleasyonu tedavi seçenekleri arasındadır.

2.3.3. Medüller tiroid karsinomu (MTK)

MTK, tiroidin parafoliküler C hücrelerinden köken alan, nöral krest orjinli, kalsitonin yanısıra karsinoembriyolojik antijen (CEA), vazointestinal peptid (VIP), somatostatin (SS) gibi diğer polipeptidleri sekrete eden, çoğunlukla beşinci dekatta görülen nadir bir NET'dir. Tüm tiroid kanserlerinin %3-12'sini oluşturduğu bildirilmiştir. Tiroid kanserine bağlı tüm ölümlerin %13.4'ünden sorumlu tutulmaktadır (45). MTK, sporadik (%75-80) veya kalıtsal (%20-25) olarak gelişebilir. Çoğu zaman invaziv ve yüksek metastaz potansiyeline sahip progresif bir hastalıktır (46). Nükleer tıp yöntemlerinin yeri preoperatif değerlendirmede sınırlı olmakla birlikte postoperatif takipte önemli bir yere sahiptir. Postoperatif normal karsinoembriyolojik antijen (CEA) ve kalsitonin değerlerine sahip hastalar cerrahi olarak kür sayılırlar. Ancak agresif cerrahiye rağmen hastaların %50'sinde yüksek rezolüsyonlu görüntüleme teknikleri ile bile saptanması zor rekürrensler gelişir, bu durum genellikle milier olamaya meyilli ve ancak selektif venöz örnekleme ile saptanabilen karaciğer metastazları için de geçerlidir (47).

2.3.4. Paraganglioma ve feokromasitoma

Feokromasitomalar, adrenal medullanın kromaffin hücrelerinden köken alan, katekolamin sekrete eden, nadir görülen nöroendokrin tümörlerdir. Paragangliomalar ise sempatik ve parasempatik ganglionların kromaffin hücrelerinden köken alan, kafa tabanından mesaneye kadar çeşitli lokalizasyonlarda gözlenebilen, fonksiyonel veya nofonksiyonel olabilen tümörlerdir. Hipertansiyonu olan hastalarda feokromasitoma prevalansı %0.5 civarında iken bu oran adrenal insidentalinalinomalı hastalarda %4-6.5 arasında değişmektedir (48,49). Çoğu katekolamin üreten tümörlerin çapı 2 cm'nin üzerindedir ve genellikle tek taraflı yerleşim gösterirler. Ancak önemli bir kısmı (%10-20) multiple, ekstra-adrenal yerleşimli ve maligndir. Feokromasitoma veya fonksiyonel paraganglioma tanısı genellikle semptomların veya aile öyküsünün varlığı ile konur. Tanı üriner ve plazma katekolaminlerinin ve bunların metabolitlerinin ölçümü ile desteklenir. Biyokimyasal tanı sonrası görüntüleme yöntemleri ile lokalize edilir. Sporadik tümörlerde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yüksek oranda sensitiftir (%98-100) ancak multiple endokrin neoplazi tip 2 (MEN 2)'li, ekstra-adrenal yerleşimli, rekürrent veya metastatik lezyonları olan hastalarda BT'nin sensitivitesi azalır (49).

2.3.5. Genital sistem nöroendokrin tümörleri

Ovaryen NET'ler çok nadir (tüm over tümörlerinin %0.52-1.7) olup genellikle pelvik bölgede ağrı veya defekasyon sırasında ağrı ile presente olurlar. Bir kısmı kistik teratom şeklindedir ve bunların prognozu oldukça iyidir (5 yıllık sağkalım yaklaşık %100), diğerlerinde bu oran %84 civarındadır. Karsinoid sendrom hastaların %30'unda görülür. Ovaryen NET'lerin ektopik ACTH sekrete ederek Cushing sendromu bulgularına yol açtığına gösteren yayınlar bulunmaktadır (50). Tedavi seçeneği cerrahidir, ancak oktreotidin karsinoid sendroma bağlı semptomları azaltmada ya da NET'e bağlı sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda intraoperatif olarak kullanabileceğini gösterir sınırlı veri bulunmaktadır (51).

2.3.6. Derinin nöroendokrin tümörleri

Derinin primer nöroendokrin tümörü olan Merkel hücreli karsinomlar (MHK) nadir görülen, çoğunlukla ileri yaşta, erkeklerde ve genellikle baş-boyun bölgesinde gelişen lezyonlardır. Ortak özelliklerinin olması nedeniyle 'nöral krest' kökeni üzerinde duranların yanı sıra primer olarak deri kökenli olduğunu savunan araştırmacılar da vardır. MHK'lar skuamöz hücreli karsinom ya da diğer tümörlerle senkron, metakron ya da iç içe gelişim gösterebilir.

2.4. Primeri Bilinmeyen Nöroendokrin Tümörler

Nöroendokrin tümörler, tüm primeri bilinmeyen tümörlerin yaklaşık %4'ünü oluşturur. Genellikle diffüz karaciğer ve kemik metastazı ile presente olurlar. Histolojik olarak, nöroendokrin tümörler iyi differansiye veya düşük grade'li olabilirler ve bunlar daha yavaş bir klinik seyir gösterirler. Bu tümörlerin tedavisi primeri bilinen metastatik nöroendokrin tümörler ile aynıdır. Sınırlı hastalığı olanlarda cerrahi rezeksiyon ve kemoembolizasyon da uygun tedavi yaklaşımları arasındadır. Bir diğer grup, ışık mikroskopide kötü differansiasyon gösterip immünohistokimyasal olarak nöroendokrin özellikler taşıyan (NSE, Cg-A, sinaptofizin pozitifliği gibi) gruptur. Bu tümörler agresif davranış gösterirler (52).

2.5. Nöroendokrin Diferansiasyon İzlenebilen Tümörler

NET dışı tümörlerde nöroendokrin (NE) hücrelerin varlığı tümörlerde sıklıkla izlenen heterojen diferansiasyonun bir belirtisidir. Heterojen diferansiasyon, karsinoid ya da küçük hücreli akciğer kanseri gibi NET'lerde de endokrin diferansiasyon göstermeyen komponentler şeklinde görülebilmektedir. NE hücre içeren tümörler normalde de NE hücre içeren dokularda görülür. Bu durum normal epitelin diferansiasyon özelliklerinin neoplastik doku tarafından da kısmen korunabildiği görüşünü destekler. Ancak yine de normalde NE hücre içermeyen dokularda gelişen bazı tümörlerde de NE hücre (ya da diferansiasyon) görülmektedir. Örneğin; overyen müsinöz kistadenokarsinomlarda sıklıkla NED geliştiği gözlenmektedir (53).

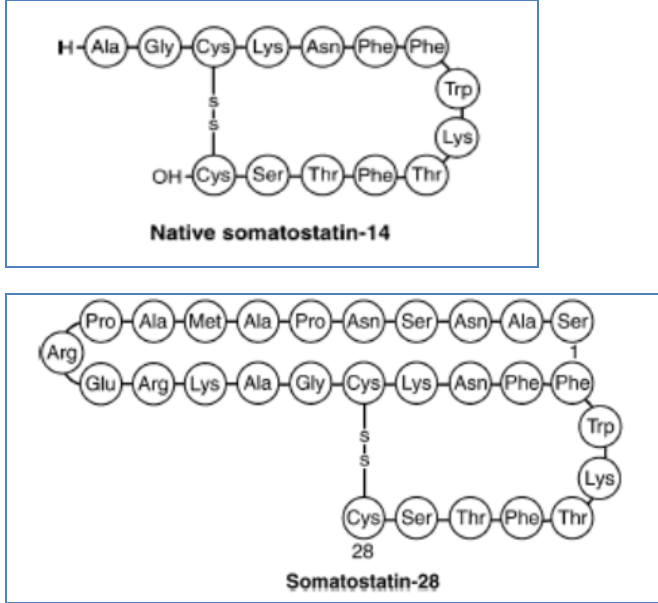
Çizelge 2.5. Nöroendokrin hücre/diferansiasyon içeren karsinomlar.

Organ	Normal endokrin hücre	Tümör tipi
Over	Yok	Müsinöz kistadenoma/karsinom
Serviks	Yok	Servikal adenokarsinom
Testis	Yok	Teratom
Özefagus	Yok	Adenokarsinom
Karaciğer	Yok	Hepatoselüler karsinom
Safra kesesi	Yok	Adenokarsinom
Tükürük bezleri	Yok	Asiner hücreli karsinom
Mesane	Yok	Adenokarsinom
Endometriyum	Var	Endometriyal karsinom
Akciğer	Var	Adenokarsinom/ büyük hücreli karsinom/ bronkoalveoler karsinom
Gastrointestinal	Var	Adenokarsinom
Pankreas	Var	İPMT/adenokarsinom
Prostat	Var	Adenokarsinom
Meme	Var	Adenokarsinom
Tiroid	Var	Mikst medüller-foliküler karsinom

2.6. Somatostatin ve Reseptörleri

Somatostatin (SST) memelilerde bulunan siklik bir peptittir. 14 (SST-14) ve 28 (SST-28) amino asidden oluşan iki biyolojik aktif izoformu bulunmaktadır. İnsanlarda, bu iki izoform 116 amino asit içeren prekürsörün bölünmesi sonucu oluşur ve kromozom 3q28 üzerinde bulunan tek bir gen tarafından kodlanır (54). SST, spesifik

membran reseptörlerine bağlanabilmek için belli bir tetra amino asit sekansı (Phe⁸ – Trp⁸ –Lys⁹ –Thr¹⁰) içerir ve bu sekans somatostatinerin fizyolojik etkilerinden sorumludur (55).



Şekil 2.5. Nativ somatostatin 14 ve 28.

İnsanlarda bugüne kadar 5 adet SST reseptör (SSTR) alt tipi tanımlanmıştır. Bu alt tipler %40-60 oranında özdeş amino asit sekansı içerirler (54,55). İnsanlarda her bir spesifik SSTR alt tipini kodlayan 5 farklı gen bulunmaktadır. İnsanlarda SSTR2 gen transkripsiyonu sonucu, sadece stoplazmik kısımlarının uzunluğu farklı olan 2 ayrı varyant oluşmaktadır (SSTR2a ve SSTR2b). Tüm SSTR'leri SST'ye birbirleri ile benzer yüksek afinitede bağlanmaktadır.

Çizelge 2.6. SSTR'lerin nativ SST ve analoglarına bağlanma afiniteleri (56,57).

RESEPTÖR ALT TİP AFİNİTESİ (IC ₅₀ , nM)					
BİLEŞİK	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
SS-28	5,2±0,3	2,7±0,3	7,7±0,9	5,6±0,4	4,0±0,3
In-DTPA-octreotide	>10,000	22±3,6	182±13	>1,000	237±52
Ga-DOTA-TOC	>10,000	2,5±0,5	613±140	>1,000	73±21
Y-DOTA-[Tyr ³]-octreotate	>10,000	1,6±0,4	>1,000	523±239	187±50
Ga-DOTA-[Tyr ³]-octreotate	>10,000	0,2±0,04	>1,000	300±140	377±18
¹¹¹ In-DOTA-NOC	>10,000	2,9±0,1	8±2	277±18	11,2±3,5

IC₅₀ birimi nanomol olup, düşük IC₅₀ değeri yüksek reseptör afinitesini gösterir.

SSTR'ler yedi-transmembran segmentli reseptör süper ailesine dahil olup fonksiyonel olarak G-proteinleri ile eşleşirler (58). SSTR'ler adenilat siklaz ve kalsiyum kanal inhibisyonu, potasyum kanal ve fosfotirozin fosfataz stimülasyonu gibi ortak sinyal transdüksiyon yollarını paylaşırlar (58,59).

SST aktivitesinin farklı dokularda farklı selektivite göstermesi muhtemelen bu dokulardaki farklı SSTR alt tiplerinin varlığına ve bunların farklı intraselüler transdüksiyon yollarının olmasına bağlıdır (55).

2.6.1. SST VE SSTR'lerin normal dokulardaki fizyolojik dağılımı

SST ve SSTR'ler insan vücudunda yaygın bir dağılım göstermektedir. İki nativ SST ve beş ayrı SSTR, farklı hücre tipi ve dokularda bulunmaktadır (54). Dokulardaki SSTR ekspresyonu, real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR), otoradyografik veya immünohistokimyasal yöntemler ile gösterilebilmektedir. Literatürdeki pek çok çalışma mRNA saptanması yöntemine dayalıdır (Northern blots, in-situ hibridizasyon; RNase protection assay; RT-PCR) (60,61). Bunlardan en sık kullanılan RT-PCR olup çok sensitif bir yöntemdir. Ancak reseptörlerdeki çeşitli mesajcıların gerçek dağılımını olduğundan fazla gösterme eğilimindedir. Bir diğer yöntem olan immünohistokimyasal metod ise spesifik antikorlar kullanılarak normal ve tümoral dokulardaki belirli alt tip proteinlerin saptanmasına olanak sağlar. Ancak bir reseptörün immünohistokimyasal boyanma özelliği her zaman o reseptörün ligand bağlama yeteneğini yansıtmayabilir (62). Otoradyografik yöntem ise alt tip selektif analoglar kullanılarak in vitro olarak reseptör bağlanma afinitelerinin değerlendirilmesi esasına dayanır (2).

Literatürde Reubi ve arkadaşlarının çalışmasında, otoradyografik olarak normal ve tümoral dokularda SSTR ekspresyonu bakılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre; damarlar, sinir plexusları, adrenal medulla, pankreatik adacık hücreleri, dalak ve prostatik stromanın dominant olarak SSTR2 eksprese ettiği, gastrik mukozanın SSTR1, kolonik mukozanın SSTR2, lenfoid doku germinal merkezlerinin SSTR2, çevresindeki lenforetiküler dokunun ise dominant olarak düşük düzeylerde SSTR2, 3 ve 5 eksprese ettiği gösterilmiştir (63).

Yine literatürde, Christian Boy ve arkadaşlarının çalışmasında RT-PCR yöntemi ile insanda farklı dokularda SST alt tiplerinin ekspresyonuna bakılmıştır. Buna göre; SSTR ekspresyonu en yoğun olarak santral sinir sistemi (beyin ve serebellum), hipofiz, adrenaller ve midede saptanırken, en az olarak kalp, testis, plasenta, trakea, tiroid, akciğer, kas, tükürük bezleri ve kemik iliğinde saptanmıştır. İnce barsak, böbrek, spinal kord, over, karaciğer, kolon, uterus, dalak, prostat ve pankreastaki reseptör ekspresyonu ise bu iki grup değerleri arasında bulunmuştur. Alt gruplara bakıldığında SSTR1 mide, ince barsak, karaciğer, kolon, plasenta ve akciğerde; SSTR2 serebellum, dalak, tükürük bezleri ve kemik iliğinde; SSTR3 ve SSTR4 testiste, SSTR5 ise hipofiz, adrenal, over ve pankreasta dominant olarak bulunmuştur (64).

Çizelge 2.7. Bölgesel SSTR alt tip (SSTR1-SSTR5) ekspresyonuna ait real-time RT-PCR verileri (total RNA mikrogram başına düşen mRNA kopya sayısı) ve bölgesel SSTR ekspresyon yüzdeleri (64).

Doku Örneği	sst1	sst2	sst3	sst4	sst5	sst1 (%)	sst2 (%)	sst3 (%)	sst4 (%)	sst5 (%)
Beyin	723,261	417,658	1,880	27,795	1,985	61.7	35.6	0.2	2.4	0.2
Beyincik	50,144	1,158,699	2,366	66,861	233,789	3.3	76.6	0.2	4.4	15.5
Spinal Kord	188,169	120,432	1,407	1,150	19,258	56.9	36.4	0.4	0.3	5.8
Hipofiz	135,043	310,500	459	439	349,151	17.0	39.0	0.1	0.1	43.9
Tiroid	14,104	11,541	25	270	196	54.0	44.2	0.1	1.0	0.7
Adrenal	74,289	233,495	15,730	153	384,154	10.5	33.0	2.2	0.0	54.3
Kalp	33,781	5,019	25	563	6,732	73.2	10.9	0.1	1.2	14.6
Trakea	19,877	7,066	25	117	10,026	53.6	19.0	0.1	0.3	27.0
Akciğer	20,387	258	25	674	25	95.4	1.2	0.1	3.2	0.1
Pankreas	45,354	4,784	267	25	44,330	47.9	5.0	0.3	0.0	46.8
Karaciğer	199,494	12,131	25	25	132	94.2	5.7	0.0	0.0	0.1
Dalak	19,312	78,590	70	563	25	19.6	79.7	0.1	0.6	0.0
Mide	576,631	41,895	147	417	10,598	91.6	6.7	0.0	0.1	1.7
İnce Barsak	434,094	23,786	30	527	1,046	94.5	5.2	0.0	0.1	0.2
Kolon	167,608	6,742	46	1,137	288	95.3	3.8	0.0	0.6	0.2
Böbrek	213,534	139,757	25	33	5,910	59.4	38.9	0.0	0.0	1.6
Testis	11,119	19,438	5,382	4,510	4,695	24.6	43.1	11.9	10.0	10.4
Prostat	54,561	37,234	25	155	3,603	57.1	39.0	0.0	0.2	3.8
Over	41,421	4,743	1,226	25	177,175	18.4	2.1	0.5	0.0	78.9
Uterus	103,519	13,029	103	788	188	88.0	11.1	0.1	0.7	0.2
Plasenta	37,058	3,499	25	425	134	90.1	8.5	0.1	1.0	0.3
Tükürük Bezi	2,025	4,638	25	25	592	27.7	63.5	0.3	0.3	8.1
İskelet .Kası	8,323	949	25	40	25	88.9	10.1	0.3	0.4	0.3
Kemik İliği	1,408	3,544	25	54	25	27.9	70.1	0.5	1.1	0.5

De Martino ve arkadaşlarının derlemesinde ise (65) literatürdeki çok sayıda çalışma sonuçları değerlendirilmiş ve SSTR alt tiplerinin farklı organlardaki dağılımı tablo halinde verilmiştir (Çizelge 2.8.).

Çizelge 2.8. Vücutta farklı dokularda bulunan SSTR'lerin dağılımı (65).

SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
<i>BAŞ-BOYUN</i>				
SEREBRUM**	SEREBRUM**	SEREBRUM**	SEREBRUM**	SEREBELLUM*
HİPOTALAMUS	SEREBELLUM**	SEREBELLUM**	SEREBELLUM*	*
HİPOFİZ	HİPOFİZ**	HİPOFİZ**	*	HİPOFİZ**
RETİNA	RETİNA	RETİNA	RETİNA	RETİNA
PARATİROİD	TİROİD	TİROİD	TİROİD	TİROİD
TİMUS	TİMUS	PARATİROİD	PARATİROİD	PARATİROİD
		TİMUS		
<i>TORAKS</i>				
AKCİĞER	AKCİĞER**	BRONŞİYAL		
BRONŞİYAL	BRONŞİYAL GLAND	GLAND	AKCİĞER	BRONŞİYAL
GLAND	KALP		BRONŞİYAL	GLAND
KALP			GLAND	KALP
			KALP	İSKELET KASI
<i>ABDOMEN VE PELVİS</i>				
MİDE	MİDE**			
İNCE BARSAK	İNCE BARSAK	MİDE	MİDE	MİDE
KOLON-REKTUM	KOLON-REKTUM	İNCE BARSAK**	İNCE	İNCE BARSAK
KOLON-REKTUM**	KOLON DÜZ KAS	KOLON-REKTUM**	BARSAK**	KOLON-REKTUM**
KOLON DÜZ KAS	HÜCRELERİ	KOLON DÜZ KAS	REKTUM	BÖBREK**
HÜCRELERİ	BÖBREK**	HÜCRELERİ	BÖBREK**	KARACİĞER**
BÖBREK**	KARACİĞER**	BÖBREK**	PANKREAS**	PANKREAS**
KARACİĞER**	PANKREAS**	PANKREAS**	ADRENAL**	ADRENAL**
PANKREAS**	DALAK	ADRENAL**	PROSTAT	PROSTAT
ADRENAL**	ADRENAL**		PLASENTA	PLASENTA
PLASENTA	PROSTAT			
	ENDOMETRİUM			
<i>İMMÜN SİSTEM</i>				
	KEMİK İLİĞİ			
	PERİFERAL			
	MONONÜKLEER	PERİFERAL		
	KAN HÜCRELERİ	MANONÜKLEER		
	(PMKH)	KAN HÜCRELERİ		
	T VE B HÜCRE	(PMKH)		
	SERİLERİ	T LENFOSİT		
	MONOSİT/MAKROF	B LENFOSİT		
	AJ/	T VE B HÜCRE		
	DENDRİTİK	SERİLERİ		
	HÜCRELER			

**Bu organlardaki farklı SST ekspresyonlarının farklı hücre tiplerinde veya aynı organ içerisinde farklı alanlarda farklılık gösterdiği bildirilmiştir.

J. Low ve arkadaşlarının çalışmasında (66) SSTR alt tiplerinin GİS ve immün sistemdeki dağılımları RT-PCR yöntemi ile değerlendirilmiştir. Buna göre GİS ve immün sistemde dominant olarak eksprese edilen SSTR alt tipi SSTR2 olarak saptanmıştır. Pankreas adacık hücrelerinden β 'lar SSTR2 yanında SSTR5'de eksprese etmektedirler. Bunların haricinde ince barsak L hücreleri SSTR5, karaciğer stellat hücreleri ve makrofajlar SSTR1 (ve SSTR2) eksprese etmektedirler (Çizelge 2.9).

Çizelge 2.9. SSTR'lerin GİS ve immün sistemdeki dağılımı (66).

Organ	Hücre tipi	SSTR
Pankreas adacık hc	B	5,2
Pankreas adacık hc	A	2
Mide	G	2
Mide	ECL	2
Mide	Paryetal hücre	2
İnce barsak	Mast hücre	2
İnce barsak	Epitel hücre	2
İnce barsak	L hücre	5
Kolon	Myenterik nöron	2
Kolon	Epitel hücre	2
Karaciğer	Stellat hücre	1
Kan damarı	Endotel hücre	2
İmmün sistem	Makrofaj	1, 2
İmmün sistem	T lenfosit	2

2.6.2. SSTR'lerinin patolojik dokulardaki dağılımı

İnsanlarda çok sayıda tümörün SSTR ekspresyonu gösterdiği bilinmekte olup, bu membran proteinlerinin varlığı tümör görüntülemenin ve hedefe yönelik tedavinin temelini oluşturmaktadır. Tümörlerdeki SSTR ekspresyonu da yine normal dokularda olduğu gibi real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR), otoradyografik veya immünohistokimyasal yöntemler ile gösterilebilmektedir.

Yüksek SSTR ekspresyonu gösteren tümörler (67):

- Gastroenteropankreatik tümörler (fonksiyonel ve non-fonksiyonel)
- Sempatoadrenal sistem tümörleri (feokromasitoma, paraganglioma, nöroblastom, ganglionöroma)

- Medüller tiroid karsinomu
- Pitüiter adenom
- Medulloblastom
- Merkel hücreli karsinom
- Küçük hücreli akciğer kanseri (özellikle primer tümörler)
- Menenjiomlar

Düşük SSTR ekspresyonu gösteren tümörler:

- Meme kanserleri
- Malign melanomlar
- Lenfomalar
- Prostat kanserleri
- Küçük hücreli dışı akciğer kanserleri
- Sarkomlar
- Renal hücreli karsinomlar
- Differansiye tiroid kanserleri
- Astrositomlar
- Ependimomlar

SSTR ekspresyonu gösteren tümörlerin büyük kısmı dominant olarak SSTR2 ekspresyonu gösterirken en az eksprese edilen alt tip SST4'dür. Ancak farklı ve aynı tümörlerin de geniş bir heterojenitede SSTR ekspresyonu gösterdiği bilinmektedir (68,58,69). Reubi ve arkadaşlarının 200 tümörde SSTR ekspresyonunu in vitro reseptör otoradyografisi ile değerlendirdikleri çalışma verilerine göre; tümörlerde en sıklıkla saptanan reseptör alt tipi SSTR2 olup nöroblastom, medulloblastom, meme karsinomu, menenjiom, paraganglioma, lenfoma ve renal hücreli karsinomlarda bulunmaktadır. Prostat kanserleri ve sarkomlarda SSTR1, inaktif pituiter adenomlarda SSTR3, growth-hormone (GH) sekrete eden pituiter adenomlarda SSTR2 ve SSTR5 dominantlığı saptanmıştır. GEP-NET'ler, daha az olarak da feokromasitoma ve gastrik kanserlerde özellikle SSTR2 ve SSTR1 olmak üzere birkaç reseptör birlikte baskın olarak saptanmıştır. İlginç olarak sarkomlar dışında hiçbir tümörde SSTR4 ekspresyonu izlenmemiştir (63).

Çizelge 2.10. İnsan tümörlerinde SSTR1-5 ekspresyon paternleri (63).

SSTR – Pozitif Tümörler	Patern / Vaka Sayısı	SSTR Paterni				
		SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
SSTR2 DOMİNANT TÜMÖRLER						
Nöroblastom	8/8	-	+++	-	-	-
Menenjiom	6/6	-	+++	-	-	-
Medulloblastom	5/5	-	+++	-	-	-
Meme karsinomu	29/31	-	+++	-	-	-
	1/31	-	++	-	-	-
	1/31	+++	-	-	-	-
Lenfoma	4/7	-	+++	-	-	-
	3/7	-	+++	-	-	+
Renal hücreli karsinom	5/7	-	+++	-	-	-
	2/7	-	+++	-	-	-
Paraganglioma	6/10	-	+++	-	-	-
	2/10	+++	-	-	-	-
	2/10	-	+++	+	-	-
Küçük hücreli akciğer Ca	2/2	-	+++	-	-	-
Hepatoma	2/2	-	+++	-	-	-
SSTR1 DOMİNANT TÜMÖRLER						
Prostat Ca	4/6	+++	-	-	-	-
	1/6	++	-	-	-	-
	1/6	++	-	-	-	+
Sarkom	6/9	+++	-	-	-	-
	2/9	++	-	-	-	-
	1/9	-	++	-	++	-
SSTR3 DOMİNANT TÜMÖRLER						
İnaktif pitüiter adenom	12/30	-	-	+++	-	-
	8/30	-	+++	-	-	-
	4/30	-	+	+++	-	-
	3/30	-	++	-	-	+
	1/30	+++	-	-	-	-
	1/30	-	++	++	-	-
	1/30	-	-	-	-	++
SSTR2 + SSTR5 DOMİNANT TÜMÖRLER						
GH salgılayan pitüiter adenom	9/24	-	+++	-	-	-
	7/24	-	++	-	-	++
	4/24	-	++	-	-	-
	2/24	-	-	-	-	+++
	1/24	-	++	+	-	-
	1/24	-	+	+	-	++
SSTR2 ve/veya SSTR1 DOMİNANT TÜMÖRLER						
Gastroenteropankreatik tümörler	11/22	-	++	-	-	-
	3/22	+++	-	-	-	-
	2/22	-	-	-	-	++
	1/22	++	-	-	-	-
	1/22	-	+++	-	-	-
	1/22	-	+	-	-	-
	1/22	-	+	-	-	+
	1/22	++	-	-	-	++
	1/22	++	++	-	-	-
Feokromasitoma	13/39	-	+++	-	-	-
	3/19	+++	-	-	-	-
	1/19	++	-	-	-	-
	1/19	-	++	-	-	+
	1/19	++	++	-	-	-
DİĞER TÜMÖRLER						
Gastrik karsinoma	2/5	+++	-	-	-	-
	1/5	-	+++	-	-	-
	1/5	-	-	-	-	+++
	1/5	+	-	-	-	+++
Ependimoma	1/2	-	-	-	-	+++
	1/2	+++	-	-	-	-

Reubi ve arkadaşlarının GEP-NET ve nonGEP-NET'leri içeren yaklaşık 30 tümörü içeren çalışmalarında (70) otoradyografik olarak SSTR ekspresyonuna bakılmıştır. Buna göre NET'lerde eksprese edilen dominant reseptör alt tipi SSTR2 olarak bulunmuştur (Çizelge 2.11.).

Çizelge 2.11. Tümörlerde peptid reseptör ekspresyonu (70).

Tümör Tipi	SSTR Ekspresyonu
GH SENTEZLEYEN PİTÜİTER ADENOM	+ (SSTR2, SSTR5)
NONFNKSİYONEL PİTÜİTER ADENOM	+ (SSTR3 > SSTR2)
BARSAK NET	+ (SSTR2 > SSTR1, SSTR5)
GASTRİNOMA	+ (SSTR2)
İNSÜLİNOMA	+
PARAGANGLİOMA	+ (SSTR2)
FEOKROMASİTOMA	+ (SSTR2)
TİROİD MEDÜLLER CA	+
KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER CA	+ (SSTR2)
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER CA	-
MENENJİOM	+ (SSTR2)
NÖROBLASTOM	+ (SSTR2)
MEDULLOBLASTOM	+ (SSTR2)
ASTROSİTOM	+
GLİOBLASTOM	-
EKZOKRİN PANKREAS CA	-
KOLOREKTAL CA	-
GASTRİK CA	+
HEPATOSELÜLER KARSİNOM	+
ÖZEFAGUS CA	-
RENAL HÜCRELİ CA	+
PROSTAT CA	+ (SSTR1)
MESANE CA	-
MEME CA	+
ENDOMETRİUM CA	-
OVER CA	+
LENFOMA	+
EWİNG SARKOM	-
LEİOMYOM	+

2.6.3. SSTR'lerinin non-tümoral dokulardaki dağılımı

SSTR ekspresyonu pek çok non-tümoral dokuda da tanımlanmıştır. Bunlar arasında granülatöz lezyonlar ve romatoid artrit gibi inflamuar ve otoimmün hastalıklar yer alır (71). Ayrıca literatürde gastrit, inflamatuvar barsak hastalığı, reaktif lenf nodu hiperplazisi, artrit, cerrahi sonrası inflamasyon, aksesuar dalak, pnömoni, serebrovasküler olay gibi durumlara sekonder olarak da SSTR ekspresyonu olabileceği gösterilmiştir (72).

2.6.4. SST analogları ve görüntüleme prensipleri

SSTR görüntüleme; SST analogunun, bir şelatör ve radyonüklid ile kombine edilmesi esasına dayanır. SST'nin pek çok tümörün tanı ve tedavisinde önemli bir rolü vardır. Doğal somatostatinin yarı ömrünün çok kısa olması (<2 dk) ve metabolik olarak stabil olmaması nedeniyle pratikte tanı ve tedavi için kullanılamamaktadır. Bu nedenle metabolik olarak daha stabil ve yarı ömrü uzun olan sentetik SST analogları geliştirilmiştir. STR'lerinin varlığı, gerek tanı gerek tedavide SST analoglarının kullanılmasına imkan sağlamıştır. Doğal SST tüm tiplere bağlandığı halde SST analogları bazı alt tip reseptörlere bağlanır.

Şelatör olarak DTPA, DOTA gibi ajanlar kullanılmaktadır. Kimyasal olarak DOTA, DTPA'ya göre termodinamik ve kinetik olarak daha stabil şelasyon kompleksleri oluşturmaktadır. DOTA'nın bir diğer avantajı da PET görüntüleme ve peptid reseptör radyonüklid tedavide (PRRT) kullanılan radyonüklidler ile konjugasyon oluşturunabilmesidir.

Radyoişaretleyiciler olarak ise ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ⁶⁸Ga gibi ajanlar tercih edilmektedir.

Ticari olarak üretilen ilk SST analogu Oktreotid (Sandostatin, Novartis Pharmaceutical Corp) olup, 8 amino asit içeren siklik bir oktapeptittir ve yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Oktreotidin SSTR'lerine bağlanma afinitesi nativ SST'ye göre değişiklik gösterir; SSTR2'ye yüksek, SSTR3 ve SSTR5'e düşük bağlanma afinitesi gösterirken SSTR1 ve 4'e bağlanma afinitesi göstermez (58). Oktreotidin ¹¹¹In-DTPA ile radyoişaretli analogu, Octreoscan® (¹¹¹In-DTPA-Octreotide, D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr[ol]), 1990'ların başından beri gama kamera sintigrafik yöntemi ile SSR pozitif tümörlerin görüntülenmesinde başarılı şekilde kullanılmaktadır. Pentreotid, bir oktreotid analogu olup vücutta hem tümoral, hem non-tümoral alanlardaki

SSR'lerine bağlanabilme özelliği gösterir. Bir diğer SST analogu lanreotid ise oktreotidin tersine SSTR3 ve SSTR4'e yüksek afinite gösterir ve ^{111}In ile işaretli formları görüntülemeye kullanılır. SSTR3 adenokarsinomlar tarafından da eksprese edildiği için adenokarsinom görüntülenmesinde de kullanılabilir (73). Depreotid, siklik SST'den disülfid köprüsünün olmaması ile ayrılan bir SST analogudur ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile işaretlenerek kullanılır. SSTR2, SSTR5 ve SSTR3'e yüksek afinite ile bağlanır (74). Vapreotid ise $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{123}I gibi ajanlarla işaretlenebilir. Kan-beyin bariyerini geçebilir, bu nedenle beyin tümörlerin görüntülenmesinde tercih edilebilir (75).

Çizelge 2.12. Nöroendokrin tümörlerde görüntülemeye kullanılan SST analogları.

Peptid bileşeni	Kısaltması	Radyonüklid	SSTR afinitesi
DTPA-Octreotide	DTPA-OC	^{111}In	2, (3,5)
HYNIC-[Tyr3]-Octreotide	HYNIC-TOC	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	n.a.
DOTA-[Tyr3]-Octreotide	DOTA-TOC	^{111}In	2, (3,4,5)
DOTA-[Tyr3]-Octreotate	DOTA-TATE	^{68}Ga	2, (5)
DOTA-[Tyr3]-Octreotate	DOTA-TATE	^{111}In	n.a
DOTA-[Tyr3]-Octreotate	DOTA-TATE	^{68}Ga	2, (4, 5)
DOTA-[NaI3]-Octreotide	DOTA-NOC	^{111}In	2, 3, (4), 5
DOTA-[NaI3]-Octreotide	DOTA-NOC	^{68}Ga	2, (3, 4), 5

2.7. SSTR Görüntülemeye Nükleer Tıp Yöntemleri

NET'lerde fonksiyonel görüntüleme hormon prekürsörlerinin uptake'i, reseptör veya nörotransmitter ekspresyonu, hormon sentez/depolama/salınımı, glukoz metabolizması gibi çeşitli metabolik yollar üzerinden yapılmaktadır (47). İyot-123 ile işaretli somatostatin analogları kullanılarak somatostatin reseptör pozitif tümörlerin sintigrafik yöntemlerle görüntülenmesi ilk kez 1989 yılında bildirilmiş, daha sonra bu alandaki çalışmalar Indium-111 ve Teknesyum-99m ile işaretli somatostatin analoglarının kullanımı ile devam etmiştir. Son 10 yıl içinde PET ajanları ile peptidler işaretlenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Somatostatin reseptörlerinin gama kameralar ve PET ile görüntülenmesi sadece lezyonların lokalizasyonu değil aynı zamanda tümörün somatostatin reseptör içeriğini yansıtarak hücre diferansiyasyonu hakkında da bilgi verir.

Görüntüleme endikasyonları:

1. Primer tümör ve metastazlarının lokalizasyonu (evreleme),
2. Takipteki hastalarda rezidüel doku, nüks ve progresyonun gösterilmesi (yeniden evreleme),
3. Tedavi seçimi (kemoterapi, biyoterapi, radyonüklid tedavi),
4. Tedavi etkinliğinin gösterilmesi (cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, somatostatin analog tedavisi, radyonüklid tedavi)

Somatostatin reseptör sintigrafisinin duyarlılığını etkileyen faktörler:

1. Tümörün histolojik özellikleri,
2. Reseptör tipi,
3. Reseptör yoğunluğu,
4. Radyofarmasötik reseptöre afinitesi,
5. Lezyon boyutu ve lokalizasyonu (küçük lezyonlar ve yüksek fizyolojik aktivite tutulumu gösteren organlardaki lezyonlar)

Yalancı pozitiflik nedenleri:

SSTR'ü içeren nontümöral lezyonlar sintigrafide aktivite tutulumu gösterebilir (4). Radyasyon pnömonisi, bakteriyel pnömoni, aksesuar dalak, granüloamatöz hastalıklar, kolostomi gibi durumlarda ve yeni geçirilmiş ameliyata ait insizyon hattında aktivite tutulumu görülebilir. Sarkoidozda epitelooid hücrelerdeki reseptörlere bağlı olarak aktif granülomlar, aktif romatoid artrit hastalarında proliferen sinovyal damarlarda bulunan reseptörler nedeniyle eklemlerde aktivite tutulumu izlenir. Enflamatuvar olaylarda aktive lenfositlerde bulunan somatostatin reseptörleri nedeniyle artmış radyofarmasötik tutulumu meydana gelir.

Yalancı negatiflik nedenleri:

Dediferansiye metastazlarda olduğu gibi reseptörlerin az sayıda olması ve hiç bulunmaması, dokunun nekrotik olması, tümörün SSTR2 ve 5 haricinde diğer reseptörlerden zengin olması, lezyon boyutunun < 1 cm olması, soğuk oktreotid tedavisi ve tümörün somatostatin üretmesi durumunda somatostatin reseptör görüntüleme ile primer tümör veya metastazlarında aktivite tutulumu azalır veya tutulum olmaz.

2.7.1. İndium-111 (¹¹¹In) oktreotid sintigrafisi

¹¹¹In-oktreotid, günümüzde en fazla kullanılan ve ticari olarak satılan radyofarmasötik bileşimdir. GEP NET tanı ve evrelemesindeki rolü kanıtlanmıştır. SSTR 2 ve 5'e afinitesi yüksektir. Sintigrafinin duyarlılığı genel olarak %85 civarındadır ve çeşitli çalışmalarda tümör tipi ve lezyon boyutuna bağlı olarak %50-%100 arasında değişmektedir. DSÖ sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede duyarlılık, iyi diferansiye endokrin karsinomlarda %84-96, az diferansiye grupta %50-57 olarak bildirilmiştir. Limitasyonları; 1) Küçük lezyonlar (subsantimetrik) ve düşük reseptör yoğunluğu içeren lezyonlar, 2) 2 günlük görüntüleme protokolü, 3) Teropatik SS analoglarının eş zamanlı uygulanması durumunda potansiyel etkileşim'dir.

2.7.2. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC(^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-D-Phe1Tyr3) oktreotid sintigrafisi

¹¹¹In'in sipariş yoluyla elde edilmesi, pahalı bir radyonüklid olması ve görüntülemenin 2 gün sürmesi nedeniyle daha kolay ulaşılan ve hızlı görüntüleme yapılabilen başka radyonüklidler araştırılmıştır. Yarı ömrünün kısa (6 saat), maruz kalınan radyasyonun düşük olması, maliyetinin ucuz olması, görüntü kalitesinin yüksek olması ve her nükleer tıp bölümünde günlük kullanılan bir radyonüklid olması nedeniyle somatostatin analogları Teknesyum-99m ile işaretlenmiştir. SSTR2'ye afinitesi yüksektir. Birçok çalışmada duyarlılığı >%85 olarak saptanmıştır. Bazı çalışmalarda ¹¹¹In-oktreotid ile anlamlı fark saptanmamıştır (76).

2.7.3. MIBG

Metaiodobenylguanidine (MIBG), hücre membranında spesifik tip 1 amin uptake mekanizması ve intrasellüler depo vezikülleri üzerinden işlev gören bir guanidin derivativesidir. ¹²³I ve ¹³¹I ile işaretli formları tanı ve tedavi amacı ile kullanılmaktadır. NET'lerin MIBG aviditesi genel olarak düşüktür. MIBG'nin temel kullanım amacı ¹³¹I-MIBG tedavisi için uygun hastaların seçimidir. ¹²³I-MIBG NET görüntülemesinde kullanılmakta olup bu alanda etkinliği feokromasitoma, paraganglioma ve nöroblastom görüntülemedeki etkinliğine göre düşüktür. ¹¹¹In pentetretid'in GEP-NET'lerdeki sensitivitesi ¹²³MIBG'den daha yüksektir (77).

SPECT/BT Hibrit Görüntüleme

İnsülinoma dışındaki GEP NET'lerde somatostatin reseptör sintigrafisinin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen fizyolojik tutulumlar nedeniyle özgülüğü etkilenmekte ve zaman zaman yorumlamada sıkıntılar yaşanmaktadır. Son yıllarda PET/BT sistemlerinin rutin olarak kullanılmasından sonra gama kameralara BT ilave edilerek hibrit görüntüleme imkanı ortaya çıkmıştır. Gama kamera cihazlarında SPECT/BT görüntüleme yapılarak fonksiyonel ve anatomik bilginin üst üste çakışması sağlanmaktadır. Birçok sintigrafinin SPECT/BT ile görüntülenmesinin duyarlılık ve özgülüğü artırdığı bildirilmiştir. Somatostatin reseptör sintigrafisi yapılan nöroendokrin tümörlü hastalarda SPECT/BT görüntüleme ile tedavi planında %14-28 değişiklik yapıldığı saptanmıştır (78).

2.7.4. PET ajanları

PET çalışmaları, NET'lerin farklı metabolik yollar üzerinden görüntülenmesi esasına dayanır. Bunlar arasında;

- Glukoz metabolizması (^{18}F -fluorodeoxyglucose),
- Hormon prekürsörlerinin uptake'i (^{11}C -5-hydroxytryptophan veya $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -dihydroxyphenylalanine, ^{18}F -fluorodopamine)
- Hormon sentez/depolama/salınımı (^{11}C -hydroxyephedrine)
- Reseptör ekspresyonu (^{68}Ga işaretli SS analogları) yer almaktadır.

^{18}F -fluoro-2-deoxy-d-glucose (^{18}F -FDG):

^{18}F -fluoro-2-deoxy-d-glucose (^{18}F -FDG) pozitron emitteri ^{18}F ile işaretlenmiş bir glukoz analogudur ve glukoz moleküler transporteleri ile hücre içine alınır. Bir kez hücre içine girdi mi, FDG bir daha hiçbir metabolik olaya girmeksizin fosforile olur ve hücre içinde tutulur.

^{18}F -FDG PET/BT, günümüzde onkolojik çalışmalarda fonksiyonel ve morfolojik görüntülemenin birlikte kullanıldığı en yaygın tekniktir. FDG uptake'i, malign hücrelerdeki glikoliz yoğunluğuna bağlı olarak değişir; NET'ler gibi iyi differansiye ve yavaş büyüyen tümörlerde düşükken (%50-60), kötü differansiye ya da dedifferansiye tümörlerde yüksektir (%90-95). Bu nedenle, FDG NET değerlendirmesinde ideal bir tanısal metod değildir. Ancak bu tümörlerde dediferansiasyon varlığını araştırmada faydalı olabilir; bu önemli bir prognostik göstergedir ve tedavi yaklaşımını

(kemoterapi) değiştirebilir. Birçok alışmada FDG PET görüntüleme somatostatin reseptör sintigrafisi negatif hastalara önerilmiştir (79).

¹⁸F-dihydroxyphenylalanine (¹⁸F-DOPA):

DOPA, dopamin sentezinde bir ara üründür. Hücresel uptake'i, spesifik membran transport sistemleri ile ilişkilidir. Hücre içine alındıktan sonra dopamine dekarboksile olur ve sekretuar veziküller içerisine alınır (80). Nükleer Tıp görüntülemesi amacıyla ¹⁸F ile işaretlenerek ¹⁸F-dopaminin (¹⁸F-DOPA) hücre içerisinde kalması sağlanır. NET'lerde artmış ¹⁸F-DOPA uptake'i bu tümörlerdeki artmış biyogenik amin sentez, depolanma ve sekresyonunun bir sonucudur (81). ¹⁸F -DOPA PET'in GEP-NET'lerde primer tümör ve metastazlarının lokalizasyonunu saptamada morfolojik görüntüleme yöntemlerine ve SRS'ne üstün olduğunu gösterir çalışmalar bulunmaktadır (82). Yine bazı çalışmalarda ¹⁸F-DOPA PET'in metastatik, primeri bilinmeyen GEP-NET'li hastalarda ve konvansiyonel görüntüleme yöntemleri veya SRS ile negatif ya da belirsiz sonuçlar izlenen hastalarda primer tümörü saptamada çok değerli bir tanısıl araç olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (83). Ancak, yüksek maliyeti ve elde edilebilirliğinin zor olması ¹⁸F-DOPA'nın rutin klinik kullanımını sınırlayıcı faktörlerdir.

¹¹C -5-Hydroxytryptophan (¹¹C-5-HTP):

¹¹C-5-HTP, ¹⁸F-DOPA'ya alternatif radyoişaretli bir serotonin prekürsörüdür. HTP özellikle serotonin üreten NET'ler tarafından alınır, aromatik amino asit dekarboksilaz (AADC) tarafından dekarboksile edilir ve ¹¹C-serotonin olarak veziküllerde depolanır. ¹¹C-5-HTP'nin küçük NET'leri görüntülemede daha sensitif olduğu gösterilmiştir (84). Ancak, ¹¹C'in yarı ömrünün kısa olması nedeniyle yerinde kurulu bir siklotron gerekmektedir, bu da klinikte rutin kullanımını sıkıntıya sokmaktadır. ¹⁸F-DOPA ve ¹¹C-5-HTP'nin iyi differansiye pankreatik NET'leri saptamadaki sensitivitesi tüm pankreas boyunca izlenen yoğun radyoaktif madde uptake'i nedeniyle oldukça düşüktür. Bu etki, bir periferik aromatik amino asit dekarboksilaz (AADC) inhibitörü olan karbidopa kullanımı ile azaltılabilir, böylece tümoral uptake artarken fizyolojik pankreatik tutulum azalabilir (81).

^{11}C -5-HTP ile az sayıda çalışma yayınlanmıştır ve yapılan görüntüleme peptid hormonların sekresyonu ile ilişkili olduğundan nonfonksiyonel tümörlerde duyarlılığın düşebileceği ifade edilmiştir (84).

^{11}C -hydroxyephedrine (^{11}C -HED):

HED bir katekolamin substrat analogudur. Transmembran transportu noepinefrine benzer, selektif olarak hızlı bir şekilde nöronal uptake gösterir. Özellikle feokromasitoma ve paragangliomaların primer tümörün ve metastazlarının saptanmasında etkili bir ajandır (85).

^{68}Ga İle İşaretli Ajanlar:

Son yıllarda onkolojik amaçlarla PET görüntülemenin yaygın bir şekilde kullanılmasıyla birlikte PET radyofarmasötikleri ile işaretli somatostatin analogları geliştirilmiştir.

2.8. ^{68}Ga İle İşaretli DOTA Bileşikleri

2.8.1. ^{68}Ga özellikleri

^{68}Ga 'ın fiziksel yarı ömrü 68 dakika olup %89 oranında pozitron emisyonu (1.92 MeV), %11 oranında orbital elektron yakalama ile bozunur. Ana radyonuklidi Germanyum-68 (^{68}Ge), Ga_2O_3 'den sentezlenir. Yarı ömrü 270.8 gün olup elektron yakalama ile bozunur. ^{68}Ga 'yumuşak dokuda 8.1 mm mesafe katedebilirken bu FDG için 2.4 mm'dir. Bir PET radyofarmasötiği olan ^{68}Ga -işaretli peptidler (DOTATOC, DOTANOC ve DOTATATE), NET hücrelerinden yoğun şekilde eksprese edilen SSTR'lerine spesifik olarak bağlanan bir grup PET ajanıdır. SSTR'leri, G-proteinine bağlı, spesifik ligand bağlanma sonrası internalize olan, 6 alt tipi (SSTR1, 2A-B, 3, 4, 5) bulunan bir reseptör ailesidir. Yapısal olarak ^{68}Ga -işaretli DOTA peptidler; SST'ye direkt bağlanan aktif kısım (TATE, NOC, TOC), bir şelat (DOTA) ve β yayıcı izotop (^{68}Ga)'dan oluşmaktadır. Bu peptidler arasındaki temel fark SSTR'lerine karşı afiniteleridir; DOTATOC ve DOTATATE 2 ve 5 nolu reseptörlere afinite gösterirken, DOTANOC'un 2, 3 ve 5 olmak üzere daha geniş bir reseptör grubuna bağlandığı saptanmıştır. Ancak günümüzde reseptör bağlanma afinitelerindeki bu farklılığın kliniğe etkisini gösterir bir kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca bir peptidin diğerine tercihen kullanılmasını öneren bir klinik endikasyon yoktur (86).

2.8.2. ⁶⁸Ga- işaretli DOTA peptidlerin avantajları

- Sentezi nispeten kolay ve ekonomiktir, kurulu bir siklotron gerektirmez,
- PET/BT görüntüleme SSR sintigrafisine göre daha kısa sürer (4. ve 24. saat görüntüleme yerine 2 saat),
- Semikantitatif (SUVmax) değerlendirme olanağı sağlar; ayrıca SUVmax'ın prognostik önemi bulunmaktadır (87),
- Gama kameraya göre PET'in uzaysal rezolüsyonu çok daha iyidir, bu da küçük lezyonların (<10 mm) saptanmasını kolaylaştırır.

2.8.3. Jeneratör özellikleri

Teknik açıdan bakıldığında sentez basamağı oldukça kolaydır; bunun için yarı-otomatik veya tam otomatik jeneratör sistemleri bulunmaktadır. ⁶⁸Ga, ticari olarak bulunabilen bir ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga jeneratöründen, kurulu bir siklotrona ihtiyaç duyulmadan elde edilebilir. Ana radyonüklid olan ⁶⁸Ge'in uzun yarı ömrü (270,8 gün), ihtiyaca bağlı olarak değişmekle birlikte yaklaşık 9-12 ay kullanımına olanak sağlar. İşaretleme için, ⁶⁸Ga eluati öncelikle mikrokromatografi metodu kullanılarak konsantre ve purifiye edilir. İşaretleme 15 dakia içerisinde %95'in üzerinde verimle sağlanabilir (87).

2.8.4. Madde Hazırlığı ve İşaretleme

Gereç-Yöntem kısmında detaylı anlatılmıştır.

2.8.5. ⁶⁸Ga DOTATOC (DOTA-D-Phe1-Try3-octreotide)

NET tanılı hastalarda tanısal amaçlı kullanılan ilk ⁶⁸Ga-DOTA bileşiğidir. Oktapeptidin C terminalindeki alkol grubunun karboksil asit grubu ile değiştirilmesi ile SSTR2 afinitesi arttırılmıştır. SSTR2 ve SSTR5'e yüksek afinite ile bağlanır. Pek çok çalışmada tümör/non-tümör kontrastının oldukça yüksek olduğu ve SRS'ne göre sensitivitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (88).

En yüksek hasta popülasyonunun içeren çalışmalardan birinde (84 hasta; 53 hasta primer GEP-NET tanılı) sensitivitesi BT (%61) ve SRS (%52) ile karşılaştırılmış ve diğer 2 yonteme göre özellikle küçük nodal veya kemik lezyonlarını saptamada oldukça yüksek (%97) olarak bulunmuştur (6).

2.8.6. ⁶⁸Ga DOTANOC (DOTA-1-Nal Try3-octreotide)

⁶⁸Ga DOTATOC ve ⁶⁸Ga DOTATATE'e göre SSTR2, SSTR3 ve SSTR5'i içerecek şekilde daha geniş reseptör afinitesi gösterir. ⁶⁸Ga DOTATOC'a göre SSTR3 ve SSTR5'e afinitesi 3-4 kat daha fazladır ve bu nedenle SSTR pozitif tümörleri daha yüksek oranda saptayabilir (57). Ayrıca, ⁶⁸Ga DOTANOC'un dozimetrisinin daha elverişli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (89). Yine, NET lezyonlarının saptamada (⁶⁸Ga DOTATOC ile benzer şekilde) konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ve SRS'ne göre doğruluğunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum özellikle nodal ve kemik yerleşimli küçük lezyonlar ve olağan dışı anatomik yerleşimli lezyonlar için geçerlidir (90,91). Fanti ve arkadaşları, ⁶⁸Ga DOTANOC'un özellikle uterus, prostat, over, böbrek, meme, kulak gibi nadir yerleşimli NET'leri ve paragangliomaları değerlendirmede tanısal yararını göstermişlerdir (91). ⁶⁸Ga DOTANOC'un primeri bilinmeyen tümörlerde primer tutulumu saptama oranı ise bir çalışmaya göre %59 civarında bulunmuştur (92).

2.8.7. ⁶⁸Ga DOTATATE (DOTA-D-Phe1-Try3-octreotate)

Diğer DOTA peptidleriyle (TOC ve NOC) kıyaslandığında NET hücrelerinde en sık bulunan SSTR alt tipi olan SSTR2'ye oldukça yüksek düzeyde selektif afinite gösterir (93). SSTR5 afinitesi oldukça düşüktür, SSTR3 afinitesi göz ardı edilebilecek düzeyde iken SSTR1 ve SSTR4 afinitesi hiç yoktur (94). NET lezyonlarını saptamadaki sensitivitesi SRS'ye göre ⁶⁸Ga DOTATOC ve ⁶⁸Ga DOTATATE ile benzer şekilde- daha yüksek olarak bulunmuştur (5).

2.8.8. Klinik endikasyonlar

⁶⁸Ga-DOTA bileşikleriyle işaretli peptidlerin klinik kullanımında primer endikasyon NET'lerin görüntülenmesidir. NET dışı tümörlerde de eğer radyoilaşetli SS analogları ile tedavi düşünülüyorsa uygulanabilir. Ancak bu tür hastaların değerlendirilmesinde ilk seçenek görüntüleme modalitesi olmayıp sadece SSR durumunu değerlendirmek ve eğer pozitifse tedavi şansı oluşturmak için seçilebilir.

NET'lerin değerlendirmesinde ⁶⁸Ga -DOTA bileşikleriyle şu endikasyonlar ile kullanılabilir (67);

- Primer tümör lokalizasyonunu ve metastaz alanlarını belirlemede (evreleme),

- Bilinen hastalığı olanlarda rezidü hastalık, rekürrens veya progresyon açısından takipte (yeniden evreleme)
- Standardize uptake değeri gibi semikantitatif değerler kullanarak vizüel olarak ssr durumunu değerlendirmek (ssr pozitif tümörü olan hastalar oktreotid tedavisine daha iyi cevap verirler)
- Ssr radyonüklid tedavi için uygun metastatik hastaların seçiminde ve ustalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde

2.8.9. Uyarılar - Önlemler

- Gebelik (şüphesi veya varlığı): bu durumda klinik olarak olası kar/zarar durumu değerlendirilerek karar verilmelidir.
- Emzirme: çekimin gerekli olduğu durumlarda emzirme kesilmeli ve çocuğu etkileyecek radyasyon dozu 1 mSv'in altına düşünce yeniden başlanmalıdır.
- 18 yaş altı hastalar: bu hastalarda radyasyon uygulaması dikkatli yapılmalıdır. Yine de tüm vücuda dağılan doz ¹¹¹In-pentetroid'den daha düşüktür.
- SS analogları ile tedavi alan hastalar: bazı otörler tarafından olası SST blokajının önlenmesi açısından geçici olarak SS analog tedavisinin kesilmesi önerilir. Bazı hastalar bu durumu tolere edemeyebilir. Bazı otörler ise tedavinin kesilmesine gerek olmadığını belirtmekte olup bu konu halen belirsizliğini korumaktadır.

2.8.10. Çekim öncesi prosedür

Hasta Hazırlığı:

- Çekim öncesi hastaya prosedür ile ilgili bilgi verilmelidir.
- Olası reseptör blokajını önlemek için eğer mümkünse veya kontrendike değilse oktreotid tedavisinin kesilmesi önerilir. Kesilme süresi eğer kısa etkili molekül kullanılıyorsa 1 gün; uzun etkili analoglar kullanılıyorsa 3-4 hafta olmalıdır. Ancak bu konu halen belirsizliğini korumakla birlikte bazı merkezler prosedür öncesi tedavi kesilmesini önermemektedir.
- Çekim öncesi açlık gerekmemektedir.

Enjeksiyon Öncesi:

- Hastadan detaylı bir anamnez alınmalıdır. Bilinen primer tümör varlığı veya şüphesi, fonksiyonel semptomların varlığı sorgulanmalıdır. Önceki laboratuvar sonuçları (hormon veya tümör belirteç düzeyleri), diğer görüntüleme yöntemlerinin (BT, MRG, US) sonuçları not edilmelidir.
- Ayrıca biyopsi, geçirilmiş cerrahi, kemoterapi, radyoterapi veya radyonüklid tedavi veya SS analogları ile tedavi öyküsü sorgulanmalıdır.

^{68}Ga -DOTA peptid (^{68}Ga DOTATOC, ^{68}Ga DOTANOC, ^{68}Ga DOTATATE) aktivitesi:

- Radyofarmasötik, ekstrevasyonu önlemek için bir damar yolundan verilmelidir.
- Verilecek aktivite miktarı 97/43/EURATOM direktifleri doğrultusunda değerlendirilmelidir ve tanısal referans değerler (DRL) aşılmamalıdır.
- Verilen aktivite dozları PET tomografinin özelliklerine göre 100-300 MBq arasında değişmektedir. İyi kalitede bir görüntü elde etmek için verilecek aktivite miktar en az 100 MBq olmalıdır.
- Pediatrik hasta grubunda deneyim sınırlı olmakla birlikte çocuk hastalarda aktivite EANM Paediatric Task Group önerilerine göre azaltılmalıdır.
- En yüksek radyasyon dozuna maruz kalan organlar sırasıyla dalak, böbrekler ve mesanedir.
- ^{68}Ga DOTATOC, ^{68}Ga DOTANOC, ^{68}Ga DOTATATE için henüz tanımlanmış bir dozimetrik veri bulunmamaktadır.
- ^{68}Ga DOTATOC, ^{68}Ga DOTANOC, ^{68}Ga DOTATATE için enjekte edilecek peptid miktarı 50 μg 'ın altında olmalıdır; bu miktarın altında klinik olarak ciddi farmakolojik etki oluşmayacağı düşünülmektedir (PharmEur). Radyofarmasötik parenteral beslenme solüsyonları ile aynı intravenöz kataterden verilmemelidir.

Enjeksiyon Sonrası:

Görüntüleme öncesi hasta miksiyon yaparak mesaneyi boşaltmalıdır. Sıvı alımı, bağlanmamış işaretli DOTA peptidlerinin ve peptide bağlanmamış ^{68}Ga 'un glomeruler filtrasyon ile atılımını sağlayarak zemin aktiviteyi ve ayrıca böbrek ve mesanenin maruz kalacağı radyasyon dozunu azaltacaktır.

2.8.11. ⁶⁸Ga-DOTA işaretli peptidlerin fizyolojik dağılımı

⁶⁸Ga-DOTA işaretli peptidler kandan hızla temizlenirler. Arteriyel aktivite eliminasyonu bi-eksponansiyal olup 4 saat içerisinde serum ve idrarda radyoaktif metabolite rastlanmaz. Maksimum tümör aktivite akümülyasyonuna enjeksiyondan 70±20 dakika sonra ulaşılır. Böbrek tutulumu dalakla karşılaştırıldığında %50'si kadardır. Atılımın neredeyse tamamı böbrekler üzerindedir.

SST'leri vücutta pekçok nöroendokrin ve non-nöroendokrin hücrede bulunmaktadır. Bunlar arasında hipofiz, tükrük bezleri, palatin tonsil, tiroid, akciğerler, böbrek, karaciğer, adrenal gland, dalak, ince ve kalın barsaklar, mide, pankreas yer almaktadır. Bunlardan pankreas tutulumu değişkenlik gösterir. Pankreasta 5 alt tip SSR'ü bulunmasına rağmen adacık hücreleri özellikle SSR2 bakımından zengindir. Özellikle pankreas baş kesimindeki adacık hücrelerindeki madde akümülyasyonu fokal tümöral tutulumu taklit edebilir. Ayrıca prostat ve glanduler meme dokusunda da diffüz, düşük oranda ⁶⁸Ga-DOTA peptid tutulumu izlenebilir.

2.8.12. Görüntü analizi

Fizyolojik tutulum alanları dışındaki ve zemin aktiviteden yüksek düzeydeki tutulumlar patolojik olarak değerlendirilmelidir. Karaciğer tutulumundan belirgin yüksek olan uptake alanlarında yoğun reseptör ekspresyonu, dolayısıyla malignite varlığı düşünülmelidir. Barsaklardaki lineer, fokal olmayan tutulumlar patolojik olarak değerlendirilmemelidir. Pankreasta, özellikle baş kısmında fokal, değişken uptake alanlarının izlenebileceği akılda tutulmalıdır.

⁶⁸Ga-DOTA PET/BT görüntüleri değerlendirilirken şu noktalar akılda tutulmalıdır;

- Tetkikin istem nedeni, cevaplanması istenen soru ne?,
- Hastanın anamnezi, önceki test sonuçları,
- Fizyolojik dağılım alanlarının belirlenmesi,
- ⁶⁸Ga-DOTA tutulum alanlarının füzyon BT görüntüleri ile birlikte değerlendirilmesi, diğer görüntüleme modaliteleri (BT, MRG) ile korelasyonuna bakılması,
- Tulum alanlarındaki peptid yoğunluğunun değerlendirilmesi (semikantitatif olarak)

- ^{68}Ga -DOTA peptidlerinin farklı tümörlerde değişken sensitivite gösterebildiği (tutulumu değerlendirirken tümör histolojisi, SSR ekspresyonu ve yoğunluğu, lokalizasyonu ve boyutu akılda tutulmalıdır),
- Yalancı negatiflik nedenleri,
- Yalancı pozitiflik nedenleri.

2.8.13. Raporlama

Raporda klinik istem nedeni, hastanın kısaca hikayesi, incelemenin tipi ve tarihi, verilen aktivite, kısaca çekim bilgileri, önceki tedavi modaliteleri (hasta hazırlığı, oktreotid tedavisi, tedavi kesilme süresi, kemoterapi vs.), laboratuvar ve diğer görüntüleme sonuçları belirtilmelidir.

İdeal bir raporda;

- Prosedür bilgileri (verilen peptid aktivitesi, görüntülemeye başlama zamanı, görüntüleme alanı),
- Bulgular (lezyonların lokalizasyonu, sayısı ve uptake yoğunluğu),
- Diğer görüntüleme tetkikleri ile karşılaştırma bulguları (^{18}F FDG PET/BT, BT, MRG vs.)
- Yorum: söylenebiliyorsa olası tanısal zorluklar da belirtilerek (yalancı negatiflik ve pozitiflik nedenleri gibi) net bir sonuç belirtilmelidir.

2.8.14. Hata nedenleri

- Dalak, varsa aksesuar dalak, böbrekler ve hipofizde yoğun aktivite tutulumu izlenebilir. Karaciğerdeki aktivite tutulumu dalak ile karşılaştırılabilir. Tiroid ve tükrük bezleri zayıf tutulum gösterirler.
- Pankreasta, SST2 varlığına bağlı olarak fizyolojik olarak değişken tutulum izlenebilir.
- Hasta kıyafetleri veya cildinin idrar ile kontamine olması sonucu yalancı pozitif görüntüler oluşabilir.
- Oktreotid tedavisi veya tümörün endojen SS üretmesi gibi durumlar tümörün saptanmasını etkileyebilir (arttırabilir veya azaltabilir)

- Tümörlerde izlenen değişken differansiasyon ve heterojen SSR ekspresyonu ⁶⁸Ga-DOTA peptidlerinin afinitesini ve dolayısıyla diagnostik performansını etkileyebilir.
- ⁶⁸Ga-DOTA peptidleri ile artmış tutulum maligniteden ziyade bu alanda artmış SST yoğunluğunun bir göstergesidir. Uptake sadece malign tümörlere özgü bir durum değildir, artmış SST ekspresyonuna yol açabilecek diğer durumlar (menenjiom, inflamasyon sahasındaki aktive lenfositler gibi) da akılda tutulmalıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Komite tarafından 09.04.2013 tarihli etik kurul toplantısında onaylanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Ocak-Nisan 2013 tarihleri arasında GEP-NET, nonGEP-NET ve tiroid kanseri tanısı ile ^{68}Ga -DOTA işaretli (TATE ve NOC) PET/BT görüntüleme yapılan toplam 40 hastada (23 K, 17 E, ortalama yaş: $52,50 \pm 15,82$) fizyolojik tutulum alanları görüntüler üzerinden semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. Primer tümörün lokalize olduğu veya tümöre yakın komşuluk gösteren organlar (olası saçılma bağlı ölçüm hatalarını önlemek için), diğer görüntüleme yöntemleri ile de saptanan malignite açısından şüpheli bulgular izlenen organlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çekim endikasyonları; primer (NET) tümörün evrelemesi, primeri bilinmeyen (NET) tümörlerde/ektopik hormon salınımı veya karsinoid sendrom varlığı durumunda odak saptanması ve mevcut tedavilere yanıt vermeyen bir grup differansiye tiroid karsinomu hastasında SSTR pozitiflik durumunu veya dediferansiasyonu saptayarak ek tedavi seçeneğinin (SSTR radyonüklid tedavi) araştırılmasıdır. Bu amaçla 25 hastaya ^{68}Ga -DOTATATE; 15 hastaya ^{68}Ga -DOTANOC ile çekim yapılmıştır. İki grup arasında belli kriterlere göre ayırım yapılmamış olup, gruplar arası radyofarmasötik seçimi spontan olarak oluşturulmuştur.

3.2. Radyofarmasötik Sentez ve İşaretlemesi

^{68}Ga -DOTATATE veya ^{68}Ga -DOTANOC (Advanced Biochemical Compound (ABX), Germany) tam otomatik kalay-oksit bazlı bir sistem (GallElute, Scintomics, Fürstfeldbruck, Germany) kullanılarak işaretlendi. SnO_2 matriks içeren $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ jeneratörü (iThemba LABS), 1.0 M HCl (%30 HCl ve su ile hazırlandı, Merck Ultrapur) ile yıkandı. En yüksek aktiviteyi taşıyan 1.25 ml'lik fraksiyon, 0.5 ml su içerisinde (ph: 3.2-3.3) 20 μg DOTANOC/TATE ve 600 mg hidroksetilpiperazin ethansulfonik asit (HEPES, Merck) içeren reaktör vialinin (Alltech, 5ml) içerisine transfer edildi. Sonrasında vial 95°C 'de 5 dakika ısıtıldı, böylece hava kabarcıkları solüsyondan uzaklaştırıldı. Karışım öncesinde 5 ml etanol (absolü, Ph. Eur.) ve 10 ml su ile yıkanarak hazırlanmış fiksasyon kartuşundan geçirildi ve sonrasında kartuş 10 ml

su ve hava ile yıkandı. ^{68}Ga -DOTATATE/NOC kartuştan 1 ml etanol ve takiben 10 ml fosfat ile tamponlanmış salin (PBS) ile (ph: 7.4) yıkanarak 0.22- μm 'lik filtreden (Millex GV, Millipore) geçirildi ve steril bir vialde (CisBio) alındı. Kalite kontrolü high-performance liquid chromatography (HPLC) ile yapıldı ve radyokimyasal saflık %97 ve üzerinde bulundu.

3.3. Hasta Hazırlığı ve ^{68}Ga -DOTANOC/TATE PET/BT Çekim Protokolü

Çekim öncesi hastaların hiçbirisi oktreotid tedavisi almadığından tedavi kesilmesi söz konusu olmadı. Hastalara bunun dışında ek bir hazırlık (açlık gibi) önerilmedi. Detaylı anamnezleri (biyopsi, cerrahi, mevcut laboratuvar ve görüntüleme sonuçları) alınan hastalar çekim hakkında bilgilendirildi ve her birinden yazılı onam alındı, boy ve kiloları not edildi. Hastalara ortalama 132,05 MBq (min-max: 62,16-198,32, median: 142,45) ^{68}Ga -DOTATATE ve 116,77 MBq (min-max: 85,10-186,11, median: 111,00) ^{68}Ga -DOTANOC enjekte edildi. Radyofarmasötik enjeksiyonları antekubital veya el dorsumundan açılan damar yolundan yapıldı ve damar yolu enjeksiyonu takiben 10 ml serum fizyolojik (SF) ile yıkandı. Sonrasında PET/BT ünitesi içerisindeki bekleme odalarına alınan hastalardan çekim süresine kadar 1.5 L su içerisine karıştırılan oral kontrast maddeyi içmeleri ve istirahat etmeleri (fiziksel aktiviteden kaçınmaları) söylendi. Hastalara diüretik veya intravenöz (IV) kontrast enjeksiyonu yapılmadı. Radyofarmasötik enjeksiyonu ile çekime alınma arasındaki ortalama süre ^{68}Ga -DOTATATE için 63,64 dakika (min-max: 37,00-125,00, median: 57,00); ^{68}Ga -DOTANOC için 60,87 dakika (min-max: 39,00-85,00, median: 56,00) idi. Hastalardan çekim öncesi üriner aktiviteyi uzaklaştırmak için miksiyon yapmaları istendi. Miksiyon sonrası PET/BT (Biograph True Point, Siemens Medical Solutions, Germany) çekim alanına alınan hastalara kollar yukarıda birleştirilecek şekilde supin pozisyon verildi ve atenüasyon düzeltme amacıyla kafadan diz üstüne kadar olacak şekilde düşük doz BT (26 mAs, 120 kV, 0.5 saniye/rotasyon, 5-mm kesit kalınlığı) görüntüleri alındı. Sonrasında aynı pozisyonda tanısal BT (160 mAs, 120 kV, 0.5 saniye/rotasyon, 5-mm kesit kalınlığı) ve PET görüntüleme (3 dakika/bed) yapıldı. PET görüntüleri "attenuation-weighted ordered subset expectation maximization" (AWOSEM) algoritması ile; saçılım ve atenüasyon düzeltme ise BT datası kullanılarak rekonstrakte edildi. Sonrasında veriler ileri proses için Syngo TrueD iş istasyonuna (Siemens Medical Solutions) transfer edildi.

3.4. Görüntü Analizi

Hastaya ait BT, PET ve füzyon (PET/BT) görüntüleri bir nükleer tıp doktoru tarafından tek bir ana ekranda değerlendirildi. Transaksiyel kesitleri değerlendirmeden önce, genel bir bakışla maximum intensity projection (MIP) görüntülerinden fizyolojik ve varsa patolojik tutulum alanları farklı intensite skalalarında vizüel olarak değerlendirildi. Sonrasında baştan diz üstü alana kadar her bir transaksiyel kesit tek tek değerlendirildi ve fizyolojik uptake alanları dışında izlenen background düzeyinden yüksek her bir tutulum hasta öyküsü, diğer görüntüleme sonuçları da göz önünde bulundurularak patolojik veya malignite açısından şüpheli olarak değerlendirildi. Fizyolojik tutulum alanları BT görüntüleri eşliğinde değerlendirildi ve malignite ile uyumlu veya malignite açısından şüpheli olabilecek görüntüler çalışmaya dahil edilmedi. Fizyolojik alanlar; hipofiz, parotis ve submandibuler gland, palatin tonsil, tiroid, akciğer, kan havuzu (sol venrikül kavitesi), timus (izlenebilen hastalarda), lenf nodları (çoğunluğu aksiller bölgeden, BT görünümü itibari ile yağlı hilusu olan, elonge, benign görünüm özelliklerinde), karaciğer, pankreas (baş, gövde ve kuyruk kesiminden), dalak, mide (fundus ve diğer alanlar olmak üzere), her iki adrenal, böbrek (kortikal alandan), ince ve kalın barsak (kesitsel olarak duvarının ve lümeninin ayrı ayrı seçilebildiği maksimum intensitedeki alanlardan), kemik iliği (iliak krest), prostat, meme dokusu (glanduler) ve kas dokudan (gluteal kas) ölçümler yapıldı. Her hastada, primer tanı aldığı organ bu fizyolojik organlardan birisi ise bu organ ölçüm dışı bırakıldı. Ölçümler; BT görüntüleri ile korele, aktiviteyi iyi sınırlayarak, parsiyel volüm etkisini minimize edecek şekilde, her bir bölgeden ardışık 3-4 kesitten (organın büyüklüğüne göre değişmektedir) ilgi alanları [region of interests (ROIs)] çizilerek yapıldı. ROI çizimi fizyolojik tutulum alanının boyutuna göre değişmekte olup, hipofiz ve adrenal glandlar gibi küçük organların tamamını içine alacak şekilde; karaciğer, dalak gibi büyük organlarda maksimum 2 cm'yi geçmeyecek şekilde çizildi. Ardışık kesitler içerisindeki çizilen ROI alanlarından en büyük "maximum standardized uptake value" (SUVmax) ve "mean standardized uptake value" (SUVmean) değerleri not edildi.

ROI çizilen alanlardaki SUVmax ve SUVmean değerleri bilgisayar tarafından otomatik olarak verilmiş olup, esasen şu formüle göre hesaplanmaktadır;

$$\text{SUV}_{\text{max}}: \frac{\text{ROI içerisindeki maksimum aktivite konsantrasyonu (MBq/kg)}}{[\text{enjekte edilen doz (MBq)/hasta ağırlığı (kg)}]}$$

$$\text{SUV}_{\text{mean}}: \frac{\text{ROI içerisindeki ortalama aktivite konsantrasyonu (MBq/kg)}}{[\text{enjekte edilen doz (MBq)/hasta ağırlığı (kg)}]}$$

3.5. İstatistiksel Analiz

Analizler için SPSS 19.0 (Statistical Package for Social Sciences) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Sahpiro-Wilk testi ile incelendi. Nominal değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için ki-kare testleri, bağımsız iki grup karşılaştırması için veri özelliklerine göre t testi veya Mann Whitney U testi, bağımlı iki grup karşılaştırması için Wilcoxon sıra sayıları işaret testi (Wilcoxon signed-ranks test), bağımlı üç grup karşılaştırması için Freidman testi ve post-hoc analiz olarak Wilcoxon sıra sayıları işaret testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanıldı.

Alfa anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Özellikleri

Toplamda 40 hastanın 25'ine ^{68}Ga -DOTATATE, 15'ine ^{68}Ga -DOTANOC PET/BT çekimi yapıldı (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Genel hasta özellikleri.

Genel hasta özellikleri
<u>CİNSİYET:</u> Kadın: 23 Erkek: 17
<u>YAŞ:</u> Ortalama: 52,50±15,82 Median: 54,50 Min-max: 16-84
<u>TANI:</u> GEP-NET: 11 (6K, 5E) Mide NET: 8 (5K, 3E) Pankreas NET: 2 (1K, 1E) Apendiks NET: 1 (E) Primeri Bilinmeyen Karsinom: 8 (1K, 7E) Karsinoid Sendrom: 1 (E) Ektopik ACTH Salınımı: 1 (K) nonGEP-NET: 9 (7K, 2E) Serviks NET: 1 (K) Paraganglioma: 2 (2K) Feokromasitoma: 1 (E) Tiroid Medüller Karsinom: 5 (4K, 1E) Diğer: 10 (8K, 2E) Tiroid Foliküler Karsinom: 3 (3K) Tiroid Hurthle Hücreli Karsinom: 1 (E) Tiroid Hurthle+Papiller Karsinom: 1 (K) Tiroid Papiller Karsinom: 5 (4K, 1E)
<u>ENDİKASYON:</u> Evreleme: 14 Tanı-karakterizasyon: 26
<u>AJAN:</u> ^{68}Ga -DOTATATE: 25 ^{68}Ga -DOTANOC: 15

^{68}Ga -DOTATATE grubunda 15 kadın, 10 erkek hasta bulunmakta olup yaş ortalaması 51,44±15,17 (min-max: 16-76) idi. Hasta grubu; 6 mide NET, 1 apendiks NET, 4 primeri bilinmeyen karsinom, 1 karsinoid sendrom, 2 paraganglioma, 1

feokromasitoma, 4 tiroid medüller karsinom, 3 tiroid foliküler karsinom, 1 tiroid hurthle+papiller karsinom ve 2 papiller karsinom'dan oluşmaktaydı. Karsinoid sendrom hastası hariç diğer tüm hastalarda malignite tanısı biyopsi veya cerrahi olarak konfirme edilmişti. 7 GEP-NET hastası (6 mide NET + 1 apendiks NET) ve 2 paraganglioma hastası evreleme amacı ile, diğer tüm hastalar ise var olan laboratuvar (tümör belirteçleri) veya görüntüleme (BT, MRG veya tüm vücut I-131 tarama sintigrafisi) yöntemlerindeki şüpheli bulguları aydınlatmak için tanı-karakterizasyon endikasyonu ile çekime alındı. Hastalara ortalama $132,05 \pm 28,64$ MBq (min-max: 62,16-198,32) aktivite enjekte edildi. Hastalar, enjeksiyondan ortalama $63,64 \pm 19,70$ (min-max: 37-125) dakika sonra çekime alındı (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. ^{68}Ga -DOTATATE grubu hasta özellikleri.

^{68}Ga-DOTATATE grubu hasta özellikleri
<u>CİNSİYET:</u>
K: 15
E: 10
<u>YAŞ:</u>
Ortalama: $51,44 \pm 1,17$
Median: 53,00
Min-Max: 16-76
<u>TANI & ENDİKASYON:</u>
Mide NET: 6 (4K, 2E)
Apendiks NET: 1 (E)
Primeri Bilinmeyen Karsinom: 4 (4E)
Karsinoid Sendrom: 1 (E)
Paraganglioma: 2 (2K)
Feokromasitoma: 1 (E)
Tiroid Medüller Karsinom: 4 (4K)
Tiroid Foliküler Karsinom: 3 (3K)
Tiroid Hurthle+Papiller Karsinom: 1(K)
Tiroid Papiller Karsinom: 2 (1K, 1E)
<u>ENJEKTE EDİLEN AKTİVİTE (MBq)</u>
Ortalama: $132,05 \pm 28,64$
Median: 142,45
Min-Max: 62,16-198,32
<u>ÇEKİME ALINMA SÜRESİ (dakika):</u>
Ortalama: $63,64 \pm 19,70$
Median: 57,00
Min-Max: 37-125

^{68}Ga -DOTANOC grubunda 8 kadın, 7 erkek hasta bulunmakta olup yaş ortalaması $54,27 \pm 17,25$ (min-max: 19-84) idi. Hasta grubu; 2 mide NET, 2 pankreas NET, 1 serviks NET, 4 primeri bilinmeyen karsinom, 1 ektopik Cushing sendromu, 1 tiroid medüller karsinom, 1 tiroid hurthle hücreli karsinom ve 3 papiller karsinom'dan oluşmaktaydı. Ektopik Cushing Sendromlu hasta hariç diğer tüm hastalarda malignite tanısı biyopsi veya cerrahi olarak konfirme edilmişti. 2 GEP-NET hastası (2 mide NET + 2 pankreas NET) ve 1 nonGEP-NET (serviks NET) hastası evreleme amacı ile, diğer tüm hastalar ise var olan laboratuvar (tümör belirteçleri) veya görüntüleme (BT, MRG veya tüm vücut I-131 tarama sintigrafisi) yöntemlerindeki şüpheli bulguları aydınlatmak için tanı-karakterizasyon endikasyonu ile çekime alındı. Hastalara ortalama $116,77 \pm 28,30$ MBq (min-max: 85,10-186,11) aktivite enjekte edildi. Hastalar, enjeksiyondan ortalama $60,87 \pm 16,12$ (min-max: 39-85) dakika sonra çekime alındı (Çizelge 4.3.).

Çizelge 4.3. ^{68}Ga -DOTANOC grubu hasta özellikleri.

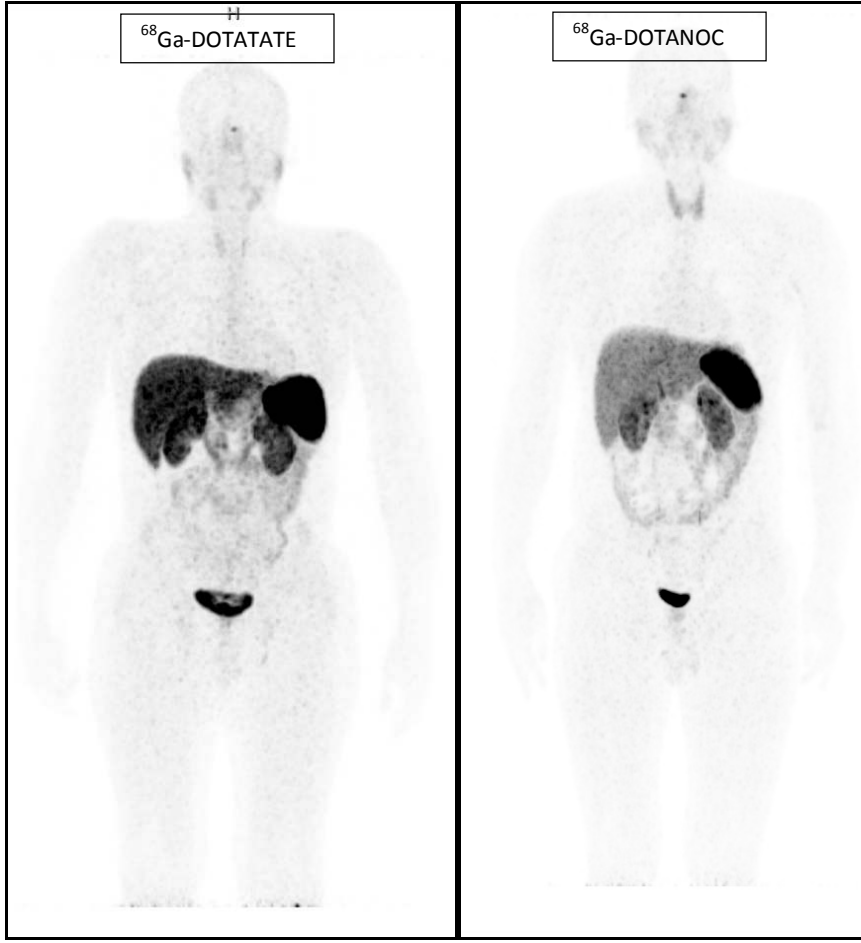
^{68}Ga - DOTANOC grubu hasta özellikleri
<u>CİNSİYET</u>
K: 8
E: 7
<u>YAŞ:</u>
Ortalama: $54,27 \pm 17,25$
Median: 56,00
Min-Max: 19-84
<u>TANI & ENDİKASYON:</u>
Mide NET: 2 (1K, 1E)
Pankreas NET: 2 (1E, 1K)
Primeri Bilinmeyen Karsinom: 4 (3E, 1K)
Ektopik Cushing Sendromu: 1 (K)
Serviks NET: 1 (K)
Tiroid Medüller Karsinom: 1 (E)
Tiroid Hurthle Hücreli Karsinom: 1(E)
Tiroid Papiller Karsinom: 3 (3K)
<u>ENJEKTE EDİLEN AKTİVİTE (MBq):</u>
Ortalama: $116,77 \pm 28,30$
Median: 111,00
Min-Max: 85,10-186,11
<u>ÇEKİME ALINMA SÜRESİ (dakika):</u>
Ortalama: $60,87 \pm 16,12$
Median: 56,00
Min-Max: 39-85

⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC grupları arasında cinsiyet, yaş, enjekte edilen aktivite ve çekime alınma süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

4.2. Fizyolojik Tutulum Paternleri

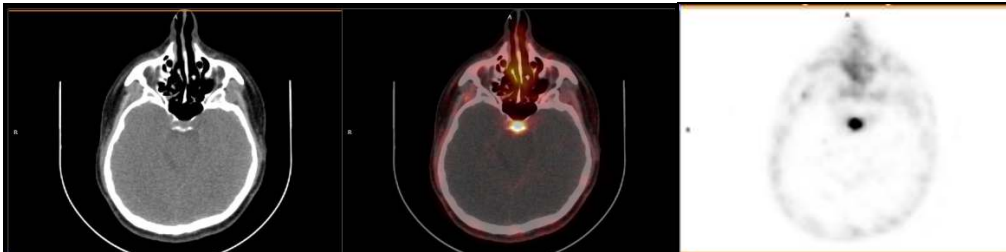
Fizyolojik tutulum alanları değerlendirilirken; primer tanı alanına giren organlar veya tümöral dokuya yakın komşuluktaki organlar (saçılma ve parsiyel volüm etkisine bağlı ölçüm hatalarını önlemek için) değerlendirme dışı bırakılmıştır. Buna göre değerlendirmeye alınan organlar ve sayıları şunlardır; hipofiz (n: 40), palatin tonsil (n: 40), submandibuler bez (n: 40), parotis (n: 40), tiroid (n: 25), timus (n: 16), akciğer (n: 40), karaciğer (n: 35), dalak (n: 39), pankreas (baş, gövde ve kuyruk, n: 36), mide (fundus ve diğer, n: 32), böbrek (n: 40), sağ adrenal (n: 39), sol adrenal (n: 38), ince barsak (n: 40), kalın barsak (n: 40), prostat (n: 17), lenf nodu (n: 40), meme (n: 40), kas (n: 40), kemik iliği (n: 40), kan havuzu (n: 40).

Organlardaki fizyolojik tutulum paternlerine bakıldığında; TATE ve NOC için en yüksek tutulumun sırasıyla dalak, adrenal, böbrek, karaciğer, hipofiz ve pankreas baş kısmında olduğu dikkati çekmiştir. Akciğer, kas, kan havuzu, kemik iliği, lenf nodu ve memede ise düşük düzeyli (SUVmax ve SUVmean < 2) nonspesifik aktivite tutulumu izlenmiştir. Geriye kalan organlardan palatin tonsil, submandibuler bez, parotis, tiroid, timus, pankreas gövde ve kuyruk kesiminde, mide, ince ve kalın barsak ve prostatta ise orta düzeyde tutulum gözlenmiştir.



Şekil 4.1. ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC'un fizyolojik biyodistribüsyonu.

Hipofizde fokal, yoğun ve homojen tutulum izlenmiştir. SUVmax değerleri TATE için $13,73 \pm 4,66$, NOC için $9,68 \pm 5,29$; SUVmean değerleri ise TATE için $10,07 \pm 3,62$, NOC için $6,77 \pm 3,43$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p:0,007$ ve $p:0,003$)

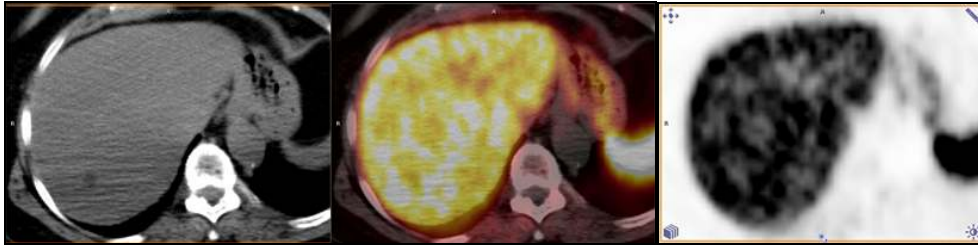


Şekil 4.2. ^{68}Ga -DOTATATE hipofiz görüntüsü.

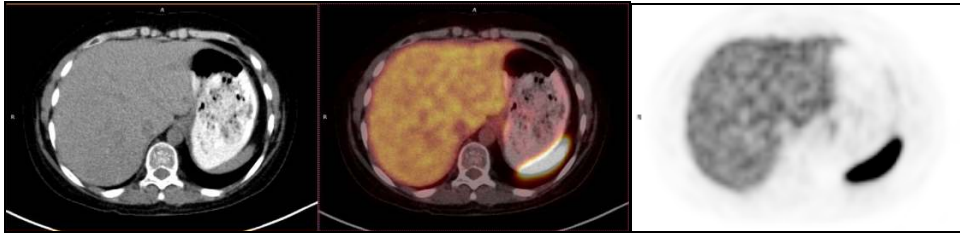


Şekil 4.3. ^{68}Ga -DOTANOC hipofiz görüntüsü.

Karaciğerde hafif heterojen, yoğun tutulum dikkati çekmiştir. SUVmax değerleri TATE için $14,20 \pm 3,69$, NOC için $10,17 \pm 2,44$; SUVmean değerleri ise TATE için $10,62 \pm 2,67$, NOC için $7,45 \pm 1,59$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p:0,001$ ve $p<0,001$).

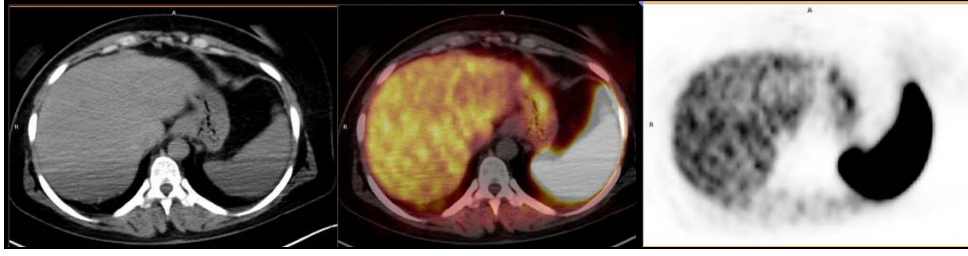


Şekil 4.4. ^{68}Ga -DOTATATE karaciğer görüntüsü.

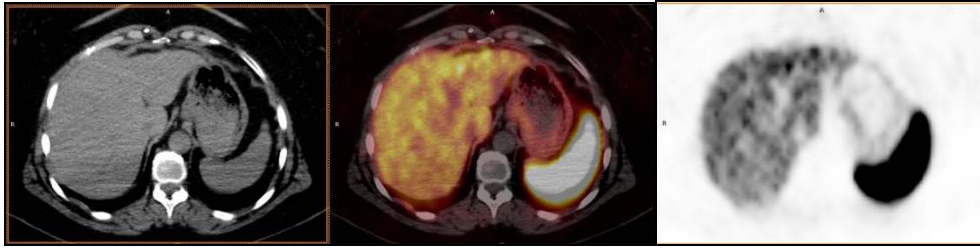


Şekil 4.5. ^{68}Ga -DOTANOC karaciğer görüntüsü.

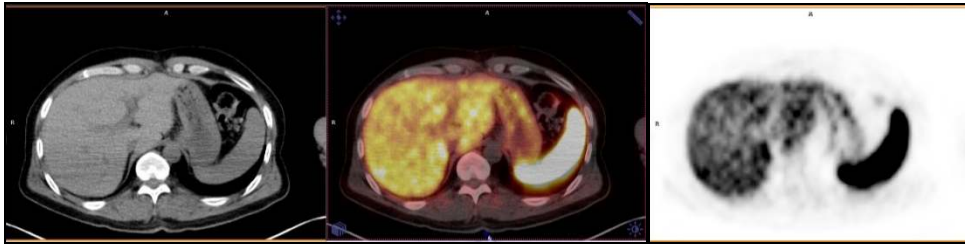
En yoğun tutulum dalakta ve homojen olarak izlenmiştir. SUVmax değerleri TATE için $32,77 \pm 9,20$, NOC için $32,73 \pm 11,18$; SUVmean değerleri ise TATE için $27,98 \pm 8,31$, NOC için $27,77 \pm 10,61$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0,989$ ve $p:0,945$).



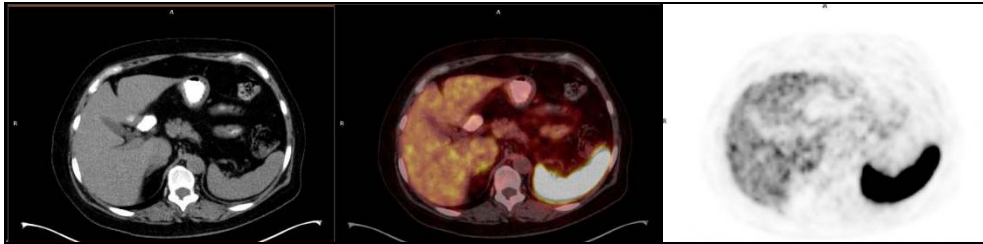
Şekil 4.6. ^{68}Ga -DOTATATE dalak görüntüsü.



Şekil 4.7. ^{68}Ga -DOTANOC dalak görüntüsü.



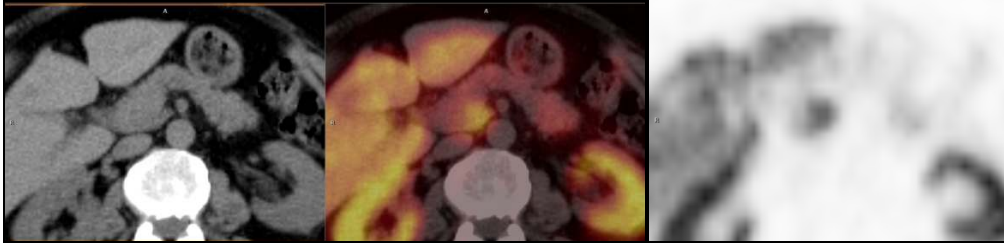
Şekil 4.8. ^{68}Ga -DOTATATE karaciğer ve dalak görüntüsü.



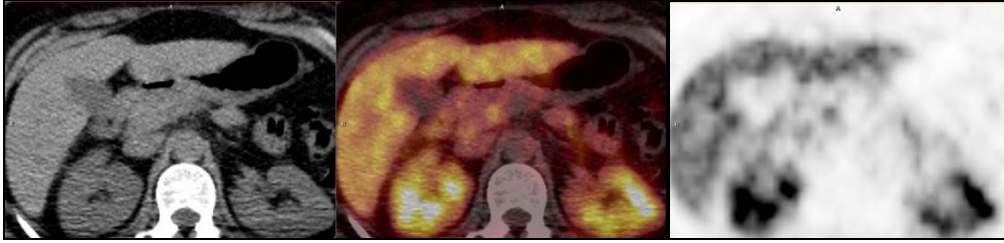
Şekil 4.9. ^{68}Ga -DOTANOC karaciğer ve dalak görüntüsü.

Pankreasta baş kısmında yoğun, gövde ve kuyruk kısmında orta düzeyde olmak üzere heterojen tutulum dikkati çekmiştir. SUVmax değerleri TATE için baş kısmında $9,62 \pm 4,11$, gövde kısmında $4,89 \pm 1,68$, kuyruk kısmında $5,33 \pm 1,60$, NOC için baş kısmında $9,07 \pm 3,49$, gövde kısmında $3,38 \pm 1,10$, kuyruk kısmında $3,65 \pm 1,31$ olarak; SUVmean değerleri ise TATE için baş kısmında $7,34 \pm 2,78$, gövde kısmında $3,78 \pm 1,23$, kuyruk kısmında $4,39 \pm 1,37$, NOC için baş kısmında $6,70 \pm 2,26$, gövde kısmında

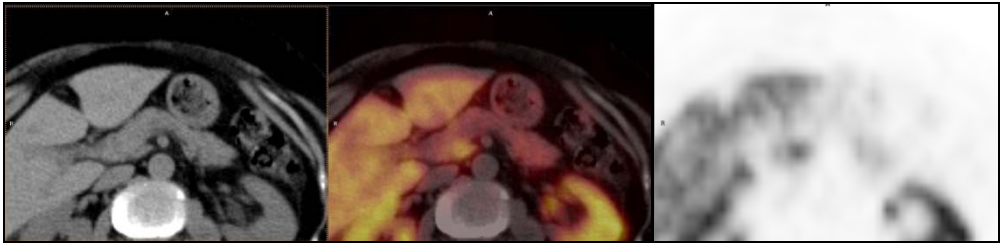
2,54±0,90, kuyruk kısmında ise 3,03±1,19 olarak bulunmuştur. TATE ve NOC grupları arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından baş kısmında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p:0,779 ve p:0,416), gövde (p:0,004 ve p:0,002) ve kuyruk kısmında (p:0,001 ve p:0,001) anlamlı farklılık bulunmuştur. Yine TATE için pankreas içerisinde baş-gövde-kuyruk arası dağılıma bakıldığında SUVmax ve SUVmean değerlerinin her ikisi için de baş-gövde (SUVmax ve SUVmean için p<0,001) ve baş-kuyruk (SUVmax ve SUVmean için p<0,001) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken, gövde-kuyruk arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (SUVmax için p:0,179, SUVmean için p:0,228). Benzer ilişki NOC için bakıldığında TATE ile benzer şekilde SUVmax ve SUVmean değerlerinin her ikisi için de baş-gövde ve baş-kuyruk arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken (SUVmax ve SUVmean için p:0,002), gövde-kuyruk arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (SUVmax için p:0,530, SUVmean için p:0,351).



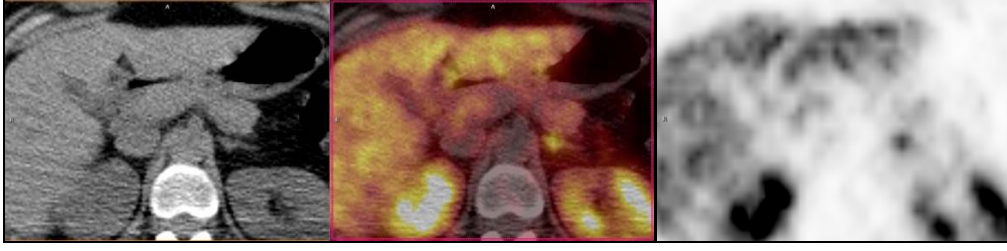
Şekil 4.10. ⁶⁸Ga-DOTATATE pankreas baş kısım görüntüsü.



Şekil 4.11. ⁶⁸Ga-DOTANOC pankreas baş kısım görüntüsü.

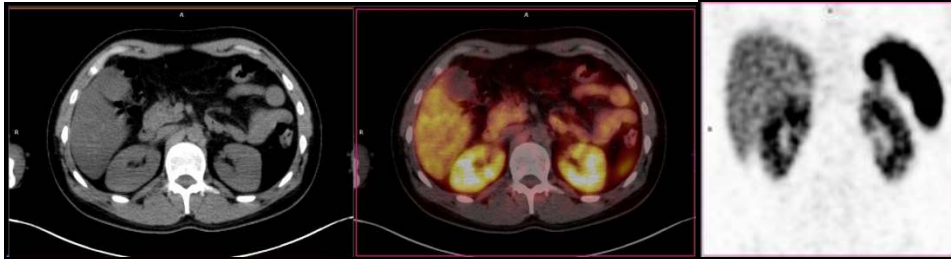


Şekil 4.12. ⁶⁸Ga-DOTATATE pankreas gövde ve kuyruk görüntüsü.

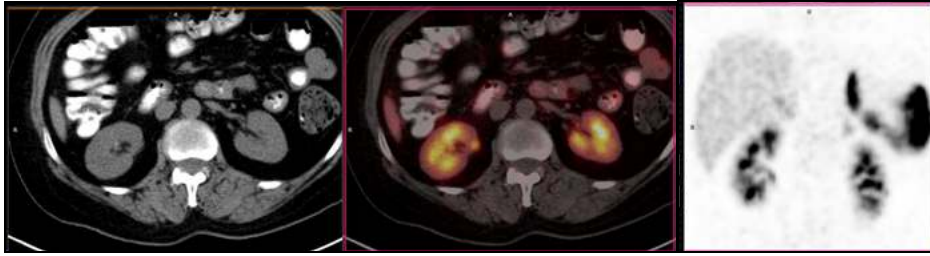


Şekil 4.13. ^{68}Ga -DOTANOC pankreas gövde ve kuyruk görüntüsü.

Böbreklerde özellikle kortekste yoğun diffüz tutulum dikkati çekmiştir. SUVmax değerleri TATE için $15,26 \pm 4,20$, NOC için $11,76 \pm 3,12$; SUVmean değerleri ise TATE için $13,05 \pm 3,54$, NOC için $8,77 \pm 2,85$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p:0,008$ ve $p<0,001$).



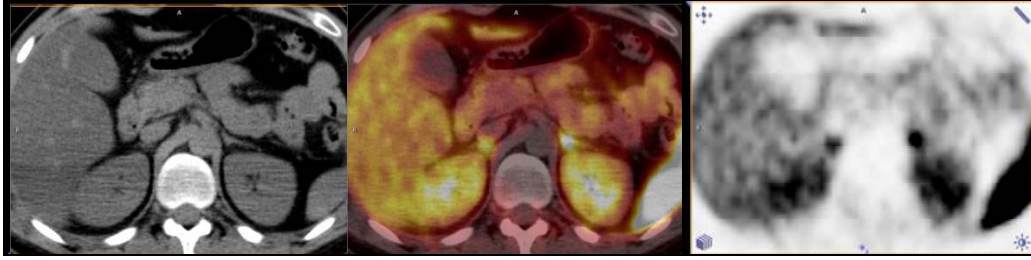
Şekil 4.14. ^{68}Ga -DOTATATE böbrek görüntüsü.



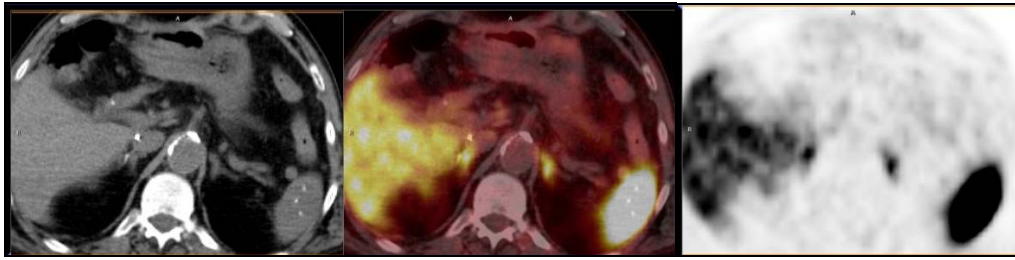
Şekil 4.15. ^{68}Ga -DOTANOC böbrek görüntüsü.

Adrenal glandlarda simetrik, çoğu trianguler görünümde yoğun tutulum izlenmiştir. Sağ adrenalde SUVmax değerleri TATE için $14,62 \pm 4,61$, NOC için $15,33 \pm 6,41$; sol adrenalde ise TATE için $16,57 \pm 5,58$, NOC için $16,60 \pm 5,17$ olarak bulunmuştur. SUVmean değerleri ise sağ adrenalde TATE için $12,07 \pm 3,81$, NOC için $11,93 \pm 4,40$, sol adrenalde ise sırasıyla $14,11 \pm 4,91$ ve $12,66 \pm 4,11$ olarak bulunmuştur. TATE ve NOC grupları arasında totalde (sağ+sol) SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sağ ve sol adrenaller

arasında tutulum farkı açısından bakıldığında ise hem TATE hem de NOC için SUVmax ve SUVmean açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.



Şekil 4.16. ^{68}Ga -DOTATATE adrenal gland görüntüsü.

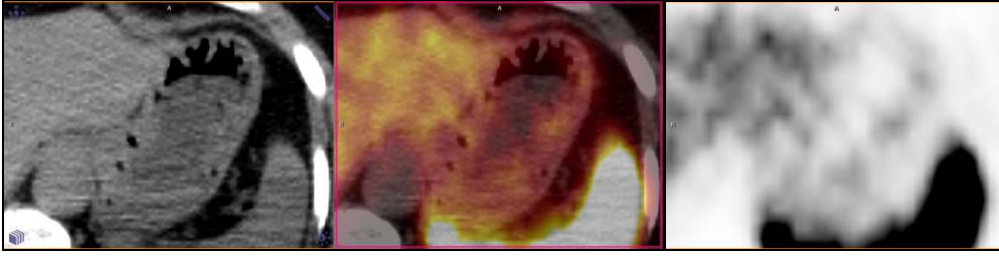


Şekil 4.17. ^{68}Ga -DOTANOC adrenal gland görüntüsü.

Midede fundus kısmında biraz daha belirgin olmak üzere orta düzeyde aktivite tutulumu izlenmiştir. Fundus kısmında SUVmax değerleri TATE için $8,15 \pm 3,53$, NOC için $4,47 \pm 1,83$; diğer alanlarda ise TATE için $6,35 \pm 3,07$, NOC için $3,23 \pm 1,07$ olarak bulunmuştur. Fundusta SUVmean değerleri TATE için $6,88 \pm 3,06$, NOC için $3,36 \pm 1,00$, diğer alanlarda TATE için $4,86 \pm 2,43$, NOC için $2,53 \pm 0,67$ olarak bulunmuştur. TATE ve NOC grupları arasında totalde (fundus ve diğer) SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p:0,001$ ve $p<0,001$). Mide fundus-diğer alanlar arasında tutulum farkına bakıldığında ise hem TATE hem de NOC için SUVmax (sırayla $p:0,001$ ve $p:0,002$) ve SUVmean değerleri (sırayla $p<0,001$ ve $p:0,007$) fundusta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 4.18. ^{68}Ga -DOTATATE mide görüntüsü.



Şekil 4.19. ^{68}Ga -DOTANOC mide görüntüsü.

İnce barsakta yamalı tazda değişken tutulum izlenmiştir. SUVmax değerleri TATE için $3,83 \pm 1,07$, NOC için $2,58 \pm 0,88$; SUVmean değerleri ise TATE için $3,15 \pm 0,82$, NOC için $2,17 \pm 0,70$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$).

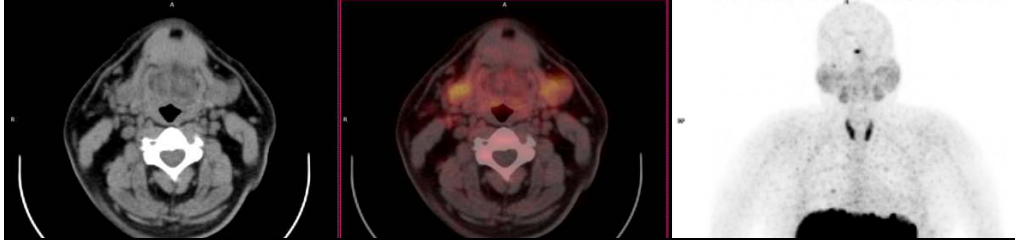
Kalın barsakta da ince barsak ile benzer şekilde yamalı tarzda değişken tutulum dikkati çekmiştir. SUVmax değerleri TATE için $4,44 \pm 3,30$, NOC için $2,60 \pm 1,51$; SUVmean değerleri ise TATE için $3,58 \pm 2,55$, NOC için $1,97 \pm 0,80$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p: 0,035$ ve $p: 0,026$). İnce ve kalın barsak tutulumları karşılaştırıldığında ise hem TATE hem NOC için SUVmax (sırasıyla $p: 0,861$ ve $p: 0,609$) ve SUVmean (sırasıyla $p: 0,840$ ve $p: 0,320$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Akciğerlerde zemin aktivite düzeyinde düşük tutulum izlenmiştir. SUVmax değerleri TATE için $0,53 \pm 0,23$, NOC için $0,73 \pm 0,31$; SUVmean değerleri ise TATE için $0,35 \pm 0,15$, NOC için $0,48 \pm 0,20$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p: 0,018$ ve $p: 0,043$).

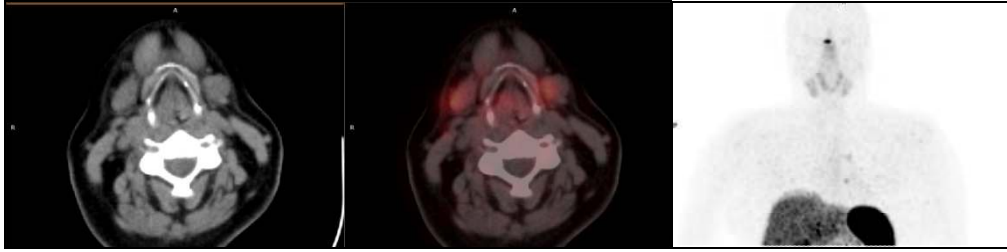
Palatin tonsilde simetrik orta düzeyde tutulum izlenmiştir. SUVmax değerleri TATE için $3,35 \pm 1,54$, NOC için $2,52 \pm 0,95$; SUVmean değerleri ise TATE için $2,77 \pm 1,26$, NOC için $1,96 \pm 0,67$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p: 0,41$ ve $p: 0,074$).

Submandibuler glandda çoğunlukla simetrik orta düzeyde tutulum izlenmiştir. SUVmax değerleri TATE için $3,75 \pm 1,34$, NOC için $2,13 \pm 0,53$; SUVmean değerleri ise

TATE için $2,95 \pm 1,05$, NOC için $1,58 \pm 0,34$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$).

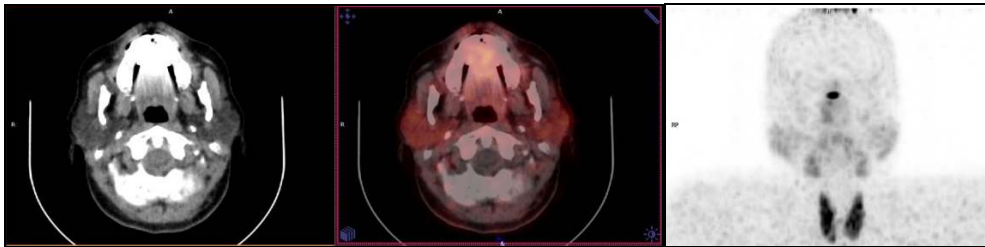


Şekil 4.20. ^{68}Ga -DOTATATE submandibuler gland görüntüsü.



Şekil 4.21. ^{68}Ga -DOTANOC submandibuler gland görüntüsü.

Parotiste çoğunlukla simetrik orta düzeyde tutulum izlenmiştir. SUVmax değerleri TATE için $3,50 \pm 1,72$, NOC için $1,90 \pm 0,65$; SUVmean değerleri ise TATE için $2,79 \pm 1,48$, NOC için $1,41 \pm 0,43$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$).

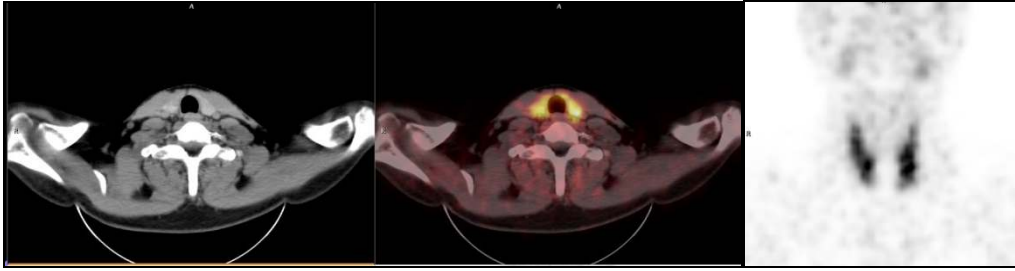


Şekil 4.22. ^{68}Ga -DOTATATE parotis görüntüsü.

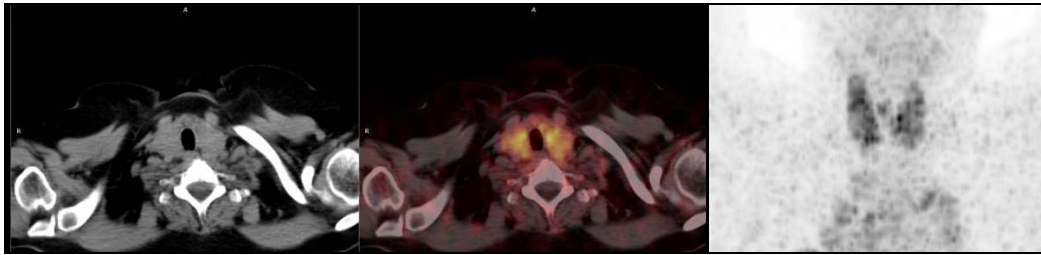


Şekil 4.23. ^{68}Ga -DOTANOC parotis görüntüsü.

Tiroidde genellikle belirgin diffüz tutulum dikkati çekmiştir. SUVmax değerleri TATE için $7,54 \pm 3,15$, NOC için $3,96 \pm 1,75$; SUVmean değerleri ise TATE için $6,27 \pm 2,69$, NOC için $3,14 \pm 1,39$ olarak bulunmuştur. Tiroidde belirgin tutulum izlenen olguların görüntüsü BT görüntüleri ile birlikte değerlendirilmiş, ancak nodül izlenmemiştir. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p:0,01$ ve $p:0,007$).



Şekil 4.24. ^{68}Ga -DOTATATE tiroid görüntüsü.



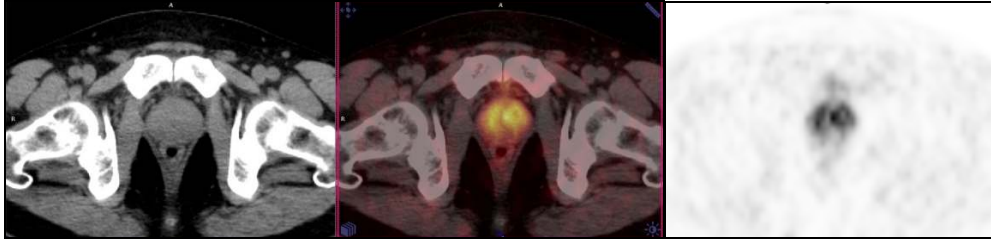
Şekil 4.25. ^{68}Ga -DOTANOC tiroid görüntüsü.

Timusun izlenebildiği vakalarda tutulum genelde düşük-orta düzeyde olup homojen yapıdadır. SUVmax değerleri TATE için $2,40 \pm 1,01$, NOC için $2,37 \pm 1,04$; SUVmean değerleri ise TATE için $1,68 \pm 0,54$, NOC için $1,63 \pm 0,62$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında vaka sayısının az olmasından dolayı istatistiksel analiz yapılamamıştır.

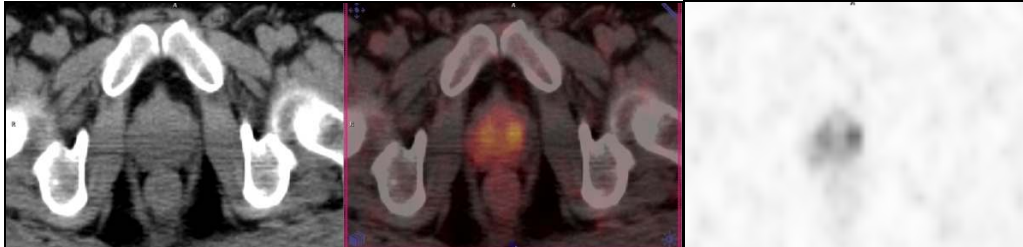


Şekil 4.26. ^{68}Ga -DOTATATE timus görüntüsü.

Prostatta genel olarak orta düzeyde hafif heterojen bir tutulum izlenmiştir. SUVmax değerleri TATE için $7,28 \pm 2,99$, NOC için $5,80 \pm 2,65$; SUVmean değerleri ise TATE için $5,31 \pm 2,42$, NOC için $3,78 \pm 1,65$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında vaka sayısının az olmasından dolayı istatistiksel analiz yapılamamıştır.



Şekil 4.27. ^{68}Ga -DOTATATE prostat görüntüsü.

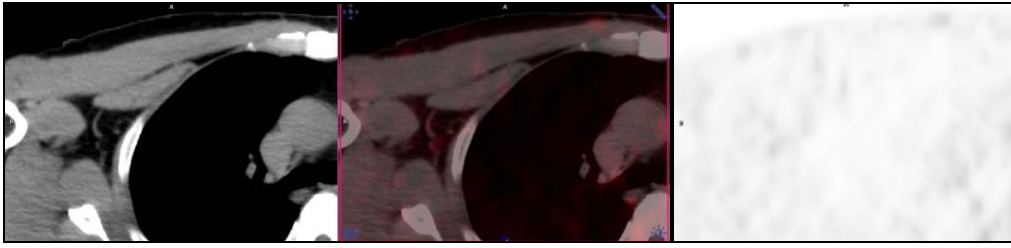


Şekil 4.28. ^{68}Ga -DOTANOC prostat görüntüsü.

Lenf nodu ölçümleri aksiller bölgeden yapılmış olup düşük düzeyde tutulum dikkati çekmiştir. SUVmax değerleri TATE için $1,77 \pm 0,75$, NOC için $1,28 \pm 0,36$; SUVmean değerleri ise TATE için $1,19 \pm 0,50$, NOC için $0,88 \pm 0,23$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ($p:0,018$), SUVmean değeri için anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p:0,050$).



Şekil 4.29. ^{68}Ga -DOTATATE lenf nodu görüntüsü.



Şekil 4.30. ^{68}Ga -DOTANOC lenf nodu görüntüsü.

Kas dokuda düşük düzeyde tutulum izlenmiştir. SUVmax değerleri TATE için $1,19 \pm 0,46$, NOC için $0,87 \pm 0,30$; SUVmean değerleri ise TATE için $0,87 \pm 0,32$, NOC için $0,64 \pm 0,23$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,012$ ve $p:0,020$).

Kemik iliğinde düşük düzeyde tutulum izlenmiştir. SUVmax değerleri TATE için $1,97 \pm 0,72$, NOC için $1,08 \pm 0,29$; SUVmean değerleri ise TATE için $1,61 \pm 0,58$, NOC için $0,86 \pm 0,24$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Kan havuzu ölçümleri sol ventrikül kavitesinden yapılmış olup düşük düzeyli tutulum izlenmiştir. SUVmax değerleri TATE için $0,99 \pm 0,40$, NOC için $1,27 \pm 0,28$; SUVmean değerleri ise TATE için $0,70 \pm 0,29$, NOC için $0,94 \pm 0,23$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p:0,024$ ve $p: 0,009$).

Meme dokusunda düşük düzeyli tutulum izlenmiştir. SUVmax değerleri TATE için $1,01 \pm 0,52$, NOC için $0,86 \pm 0,43$; SUVmean değerleri ise TATE için $0,70 \pm 0,38$, NOC için $0,61 \pm 0,35$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p:0,376$) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC gruplarında SUVmax değerleri.

Organ	SUVmax									
	TATE					NOC				
	(n)	mean	SD	median	min-max	(n)	mean	SD	median	min-max
Hipofiz	25	13,73	4,66	13,96	3,55-22,33	15	9,68	5,29	7,96	3,21-22,75
Palatin tonsil	25	3,35	1,54	3,01	1,43-7,13	15	2,52	0,95	2,28	1,11-4,47
Submandibuler bez	25	3,75	1,34	3,66	1,7-6,60	15	2,13	0,53	2,08	1,21-3,30
Parotis	25	3,50	1,72	3,61	0,76-7,36	15	1,90	0,65	1,87	0,88-3,01
Tiroid	15	7,54	3,15	7,60	2,03-11,84	10	3,96	1,75	4,03	1,90-7,61
Timus	12	2,40	1,01	2,04	1,18-4,19	4	2,37	1,04	2,09	1,47-3,82
Akciğer	25	0,53	0,23	0,47	0,17-1,25	15	0,73	0,31	0,73	0,23-1,40
Karaciğer	22	14,20	3,69	13,97	6,81-23,18	13	10,17	2,44	10,60	6,25-14,12
Dalak	24	32,77	9,20	33,94	12,07-47,65	15	32,73	11,18	31,65	8,76-55,24
Pankreas-baş	24	9,62	4,11	8,11	5,82-24,68	12	9,07	3,49	8,40	4,88-16,79
Pankreas-gövde	24	4,89	1,68	4,99	2,52-9,04	12	3,38	1,10	3,17	1,89-5,96
Pankreas-kuyruk	24	5,33	1,60	5,05	2,3-8,47	12	3,65	1,31	3,53	1,89-6,73
Mide-fundus	19	8,15	3,53	8,29	1,56-14,74	13	4,47	1,83	4,16	2,56-9,08
Mide-diğer	19	6,35	3,07	5,80	0,90-12,14	13	3,23	1,07	2,95	2,09-5,38
Böbrek	25	15,26	4,20	15,07	6,47-24,02	15	11,76	3,12	11,94	4,89-16,56
Sağ adrenal	24	14,62	4,61	14,98	8,19-27,41	15	15,33	6,41	13,84	5,78-31,96
Sol adrenal	23	16,57	5,58	15,21	7,17-27,85	15	16,60	5,17	15,76	6,16-25,91
İnce barsak	25	3,83	1,07	3,44	2,60-6,74	15	2,58	0,88	2,47	1,18-4,81
Kalın barsak	25	4,44	3,30	2,75	1,62-11,06	15	2,60	1,51	2,39	1,15-6,99
Prostat	10	7,28	2,99	7,01	3,24-11,98	7	5,80	2,65	4,77	2,95-9,20
Lenf nodu	25	1,77	0,75	1,56	0,55-4,06	15	1,28	0,36	1,25	0,74-1,98
Meme	25	1,01	0,52	0,99	0,27-2,28	15	0,86	0,43	0,71	0,31-1,79
Kas	25	1,19	0,46	1,05	0,53-2,10	15	0,87	0,30	0,83	0,35-1,37
Kemik iliği	25	1,97	0,72	2,16	0,74-3,13	15	1,08	0,29	1,10	0,70-1,80
Kan havuzu	25	0,99	0,40	0,90	0,41-1,95	15	1,27	0,28	1,25	0,77-1,77

Çizelge 4.5. ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC gruplarında SUVmean değerleri.

Organ	SUVmean									
	TATE					NOC				
	(n)	mean	SD	median	min-max	(n)	mean	SD	median	min-max
Hipofiz	25	10,07	3,62	9,24	2,68-16,67	15	6,77	3,43	5,88	2,50-14,02
Palatin tonsil	25	2,77	1,26	2,65	1,27-5,47	15	1,96	0,67	1,72	1,08-3,32
Submandibuler bez	25	2,95	1,05	3,08	1,49-5,41	15	1,58	0,34	1,53	1,06-2,41
Parotis	25	2,79	1,48	2,79	0,67-6,27	15	1,41	0,43	1,41	0,77-2,07
Tiroid	15	6,27	2,69	6,16	1,42-9,56	10	3,14	1,39	3,19	1,46-5,66
Timus	12	1,68	0,54	1,61	0,96-2,88	4	1,63	0,62	1,55	1,01-2,42
Akciğer	25	0,35	0,15	0,32	0,14-0,79	15	0,48	0,20	0,52	0,16-0,86
Karaciğer	22	10,62	2,67	10,19	5,34-18,16	13	7,45	1,59	7,20	4,94-10,38
Dalak	24	27,98	8,31	28,29	8,09-44,83	15	27,77	10,61	25,97	7,34-51,64
Pankreas-baş	24	7,34	2,78	6,28	4,38-17,03	12	6,70	2,26	6,25	4,22-11,92
Pankreas-gövde	24	3,78	1,23	3,69	1,57-6,73	12	2,54	0,90	2,45	1,29-4,22
Pankreas-kuyruk	24	4,39	1,37	4,07	1,74-7,08	12	3,03	1,19	2,83	1,47-6,10
Mide-fundus	19	6,88	3,06	6,80	1,08-12,51	13	3,36	1,00	3,52	2,01-5,39
Mide-diğer	19	4,86	2,43	4,40	0,77-9,60	13	2,53	0,67	2,44	1,57-3,78
Böbrek	25	13,05	3,54	12,68	6,07-19,94	15	8,77	2,85	9,00	3,64-13,23
Sağ adrenal	24	12,07	3,81	12,27	7,24-23,25	15	11,93	4,40	12,10	4,08-22,34
Sol adrenal	23	14,11	4,91	13,98	6,47-25,90	15	12,66	4,11	11,91	4,57-21,05
İnce barsak	25	3,15	0,82	3,09	2,17-5,25	15	2,17	0,70	2,56	1,10-4,04
Kalın barsak	25	3,58	2,55	2,23	1,37-8,52	15	1,97	0,80	1,69	1,02-4,11
Prostat	10	5,31	2,42	4,63	1,97-8,78	7	3,78	1,65	3,19	2,19-6,33
Lenf nodu	25	1,19	0,50	1,05	0,40-2,60	15	0,88	0,23	0,92	0,52-1,28
Meme	25	0,70	0,38	0,63	0,20-1,69	15	0,61	0,35	0,54	0,21-1,40
Kas	25	0,87	0,32	0,80	0,49-1,60	15	0,64	0,23	0,57	0,26-1,15
Kemik iliği	25	1,61	0,58	1,75	0,62-2,52	15	0,86	0,24	0,84	0,57-1,53
Kan havuzu	25	0,70	0,29	0,63	0,29-1,41	15	0,94	0,23	0,93	0,60-1,42

⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/BT çekimi yapılan hastalar ayrıca kendi içlerinde çekime alınma sürelerine (>60 dakika ve ≤60 dakika) göre de gruplandırıldı. Buna göre ⁶⁸Ga-DOTATATE çekimi yapılan 25 hastanın 10 tanesi 60 dakikadan daha sonra, 15 tanesi ise 60 dakika ve öncesinde çekime alındı. ⁶⁸Ga-DOTANOC çekimi yapılan toplam 15 hastanın ise 7 tanesi 60 dakikadan daha sonra, 8 tanesi 60 dakika ve öncesinde çekime alındı.

TATE grubunda hastalar çekime alınma sürelerine göre değerlendirildiğinde hipofiz, palatin tonsil, submandibuler gland, parotis, tiroid, timus, akciğer, karaciğer, dalak, pankreas (baş-gövde-kuyruk), mide (fundus-diğer), böbrek, adrenal (sağ-sol), ince ve kalın barsak, lenf nodu, meme, kas, kemik iliği ve kan havuzunda iki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Prostata ait olgu sayısı yetersiz olduğundan bu grupta istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

NOC grubunda palatin tonsilde SUVmax ve SUVmean değerleri 60 dakikadan daha sonra alınan grupta önce alınan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p: 0,014 ve p: 0,021). Ayrıca mide fundusta SUVmean değeri 60 dakikadan daha sonra alınan grupta önce alınan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p: 0,022). Bunların haricinde hipofiz, submandibuler gland, parotis, tiroid, timus, akciğer, karaciğer, dalak, pankreas (baş-gövde-kuyruk), mide (diğer), böbrek, adrenal (sağ-sol), ince ve kalın barsak, lenf nodu, meme, kas, kemik iliği ve kan havuzunda iki grup arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Prostata ait olgu sayısı yetersiz olduğundan bu grupta istatistiksel değerlendirme yapılmadı (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. ^{68}Ga -DOTATATE grubunda süreye göre SUVmax değerleri.

(TATE)	SUVmax									
	> 60 dk					≤ 60 dk				
Organ	(n)	mean	SD	median	range	(n)	mean	SD	median	range
Hipofiz	10	12,23	4,42	11,86	3,55-17,54	15	14,74	4,68	14,79	7,39-22,33
Palatin tonsil	10	3,34	1,90	2,60	1,43-7,13	15	3,36	1,32	3,22	1,68-5,32
Submandibuler bez	10	4,21	1,49	3,93	2,18-6,60	15	3,45	1,80	3,20	1,76-5,43
Parotis	10	3,76	1,69	3,60	1,80-7,36	15	3,32	1,78	3,82	0,76-6,98
Tiroid	8	6,98	3,74	7,18	2,03-10,57	7	8,18	2,43	7,60	5,12-11,84
Timus	6	2,35	1,05	1,97	1,19-4,11	6	2,45	1,07	2,13	1,18-4,19
Akciğer	10	0,56	0,23	0,51	0,31-0,94	15	0,50	0,24	0,47	0,17-1,25
Karaciğer	8	15,78	4,71	16,36	9,67-23,18	14	13,29	2,77	13,34	6,81-17,51
Dalak	9	31,63	10,20	33,22	12,10-47,65	15	33,46	8,86	34,93	12,07-47,12
Pankreas-baş	9	10,50	5,79	8,09	6,24-24,68	15	9,09	2,79	8,12	5,82-14,87
Pankreas-gövde	9	5,37	1,04	5,10	4,25-7,33	15	4,60	1,94	3,68	2,52-9,04
Pankreas-kuyruk	9	5,80	1,98	6,13	2,43-8,47	15	5,05	1,32	4,93	2,88-7,88
Mide-fundus	5	6,57	3,67	7,31	1,56-11,60	14	8,71	3,44	9,02	2,75-14,74
Mide-diğer	5	4,87	2,36	5,54	0,90-7,15	14	6,88	3,20	6,19	1,55-12,14
Böbrek	10	13,55	4,17	14,85	6,47-18,16	15	16,39	3,96	15,35	10,23-24,02
Sağ adrenal	10	16,32	5,06	15,63	8,29-27,41	14	13,52	4,12	11,95	8,19-20,96
Sol adrenal	9	18,53	5,73	19,18	10,26-27,85	14	15,31	5,30	14,44	7,17-26,46
İnce barsak	10	3,80	1,06	3,42	2,90-6,19	15	3,85	1,11	3,63	2,60-6,74
Kalın barsak	10	5,77	3,92	3,63	1,83-11,06	15	3,55	2,59	2,31	1,62-9,99
Prostat	10	5,50	2,01	5,77	3,24-7,21	15	8,46	3,07	8,11	4,49-11,98
Lenf nodu	10	1,84	0,86	1,62	0,97-4,06	15	1,72	0,69	1,46	0,55-3,13
Meme	10	1,03	0,67	0,89	0,27-2,28	15	1,00	0,42	0,99	0,36-1,95
Kas	10	1,40	0,53	1,57	0,53-2,07	15	1,05	0,37	0,94	0,62-2,10
Kemik iliği	10	2,62	0,63	2,36	1,31-3,13	15	1,77	0,73	1,65	0,74-2,72
Kan havuzu	10	0,93	0,53	0,78	0,41-1,95	15	1,03	0,31	1,01	0,48-1,68

Çizelge 4.7. ^{68}Ga -DOTATATE grubunda süreye göre SUVmean değerleri.

(TATE)	SUVmean									
	> 60 dk					≤ 60 dk				
Organ	(n)	mean	SD	median	range	(n)	mean	SD	median	range
Hipofiz	10	9,27	3,65	8,62	2,68-14,29	15	10,61	3,62	9,45	5,49-16,67
Palatin tonsil	10	2,73	1,47	2,15	1,27-5,47	15	2,80	1,15	2,77	1,41-4,88
Submandibuler bez	10	3,28	1,20	3,12	1,55-5,41	15	2,73	0,91	2,72	1,49-4,47
Parotis	10	3,10	1,47	2,82	1,42-6,27	15	2,59	1,51	2,70	0,67-6,18
Tiroid	8	5,66	3,25	5,71	1,42-9,09	7	6,96	1,88	6,16	4,68-9,56
Timus	6	1,59	0,50	1,47	1,11-2,39	6	1,77	0,62	1,69	0,96-2,88
Akciğer	10	0,37	0,15	0,33	0,20-0,59	15	0,35	0,15	0,32	0,14-0,79
Karaciğer	8	11,41	3,55	10,94	7,55-18,16	14	10,17	2,04	10,19	5,34-13,38
Dalak	9	26,77	9,48	26,54	8,09-41,59	15	28,70	7,79	28,86	9,43-44,83
Pankreas-baş	9	8,03	3,91	6,31	5,37-17,03	15	6,93	1,85	6,25	4,38-10,80
Pankreas-gövde	9	3,98	0,88	3,86	2,65-5,79	15	3,66	1,41	3,08	1,57-6,73
Pankreas-kuyruk	9	4,73	1,76	4,27	1,74-7,08	15	4,19	1,10	3,96	2,86-6,92
Mide-fundus	5	5,47	3,17	5,93	1,08-9,61	14	7,38	2,97	7,91	2,61-12,51
Mide-diğer	5	3,59	1,71	3,94	0,77-5,32	14	5,31	2,53	4,79	1,26-9,60
Böbrek	10	11,77	3,84	11,98	6,07-17,28	15	13,90	3,18	13,06	9,68-19,94
Sağ adrenal	10	13,06	4,50	12,78	7,24-23,25	14	11,43	3,31	9,53	7,54-16,67
Sol adrenal	9	15,13	4,03	14,40	9,79-22,82	14	13,45	5,43	12,09	6,47-25,90
İnce barsak	10	3,14	0,82	3,08	2,31-5,25	15	3,16	0,85	3,32	2,17-5,06
Kalın barsak	10	4,55	2,87	3,22	1,55-8,52	15	2,93	2,17	2,00	1,37-7,83
Prostat	10	3,60	1,33	3,61	1,97-5,20	15	6,45	2,35	6,86	3,69-8,78
Lenf nodu	10	1,24	0,55	1,09	0,65-2,60	15	1,15	0,48	0,98	0,40-2,07
Meme	10	0,73	0,49	0,57	0,20-1,69	15	0,68	0,30	0,63	0,25-1,36
Kas	10	0,97	0,38	1,08	0,49-1,60	15	0,80	0,26	0,79	0,49-1,42
Kemik iliği	10	1,77	0,45	1,78	1,10-2,42	15	1,51	0,65	1,58	0,62-2,52
Kan havuzu	10	0,63	0,38	0,53	0,29-1,14	15	0,74	0,21	0,73	0,41-1,28

Çizelge 4.8. ⁶⁸Ga-DOTANOC grubunda süreye göre SUVmax değerleri.

(NOC)	SUVmax									
	> 60 dk					≤ 60 dk				
Organ	(n)	mean	SD	median	range	(n)	mean	SD	median	range
Hipofiz	7	11,28	5,58	9,42	6,13-22,75	8	8,28	4,94	7,05	3,21-19,71
Palatin tonsil	7	3,14	0,95	3,46	1,85-4,47	8	1,97	0,56	1,95	1,11-2,95
Submandibuler bez	7	2,17	0,52	2,32	1,21-2,89	8	2,09	0,57	1,94	1,50-3,30
Parotis	7	2,03	0,55	2,08	1,51-3,01	8	1,79	0,75	1,76	0,88-2,86
Tiroid	4	4,76	2,07	4,39	2,64-7,61	6	3,43	1,43	3,14	1,90-5,09
Timus	2	2,09	0,41	2,09	1,80-2,38	2	2,65	1,66	2,65	1,47-3,82
Akciğer	7	0,69	0,38	0,65	0,23-1,40	8	0,77	0,25	0,74	0,42-1,09
Karaciğer	7	11,28	2,32	10,88	7,80-14,12	6	8,87	2,02	9,31	6,25-11,13
Dalak	7	35,01	7,87	32,85	27,27-46,72	8	30,73	13,68	30,61	8,76-55,24
Pankreas-baş	6	10,52	4,26	9,56	4,88-16,79	6	7,63	1,91	7,15	5,86-10,94
Pankreas-gövde	6	3,84	1,40	3,82	1,89-5,96	6	2,92	0,45	3,17	2,08-3,20
Pankreas-kuyruk	6	3,97	1,67	3,41	2,08-6,73	6	3,34	0,86	3,53	1,89-4,45
Mide-fundus	6	5,50	2,04	5,05	3,33-9,08	7	3,59	1,12	3,07	2,56-5,15
Mide-diğer	6	3,72	1,28	3,05	2,74-5,38	7	2,81	0,71	2,65	2,09-3,88
Böbrek	7	12,13	2,85	11,94	7,61-14,94	8	11,43	3,50	11,76	4,89-16,56
Sağ adrenal	7	18,17	7,44	14,94	11,42-31,96	8	12,85	4,42	12,84	5,78-20,16
Sol adrenal	7	19,50	4,93	17,63	13,40-25,91	8	14,07	4,12	15,04	6,16-18,49
İnce barsak	7	2,41	0,84	2,47	1,18-3,66	8	2,73	0,94	2,56	1,77-4,81
Kalın barsak	7	2,64	1,11	2,40	1,51-4,23	8	2,56	1,87	2,08	1,15-6,99
Prostat	3	5,39	3,31	4,05	2,95-9,16	4	6,12	2,54	5,92	3,44-9,20
Lenf nodu	7	1,32	0,38	1,25	0,81-1,98	8	1,24	0,36	1,27	0,74-1,79
Meme	7	0,87	0,49	0,67	0,31-1,79	8	0,85	0,41	0,75	0,42-1,73
Kas	7	0,85	0,30	0,87	0,35-1,34	8	0,90	0,31	0,78	0,61-1,37
Kemik iliği	7	1,08	0,26	1,11	0,70-1,40	8	1,09	0,33	1,00	0,72-1,80
Kan havuzu	7	1,91	0,31	1,15	0,77-1,77	8	1,34	0,25	1,35	0,96-1,66

Çizelge 4.9. ^{68}Ga -DOTANOC grubunda süreye göre SUVmean değerleri.

(NOC)	SUVmean									
	> 60 dk					≤ 60 dk				
Organ	(n)	mean	SD	median	range	(n)	mean	SD	median	range
Hipofiz	7	7,88	3,21	8,11	4,43-14,02	8	5,79	3,51	4,98	2,50-13,86
Palatin tonsil	7	2,40	0,68	2,45	1,63-3,32	8	1,58	0,39	1,64	1,08-2,21
Submandibuler bez	7	1,52	0,29	1,56	1,06-1,96	8	1,63	0,39	1,50	1,21-2,41
Parotis	7	1,48	0,37	1,56	1,06-1,98	8	1,34	0,49	1,34	0,77-2,07
Tiroid	4	3,66	1,44	3,36	2,25-5,66	6	2,80	1,38	2,50	1,46-4,93
Timus	2	1,55	0,36	1,55	1,29-1,80	2	1,72	1,00	1,72	1,01-2,42
Akciğer	7	0,47	0,23	0,50	0,16-0,86	8	0,50	0,19	0,55	0,25-0,76
Karaciğer	7	7,99	1,59	7,65	6,02-1,38	6	6,81	1,45	7,11	4,94-8,47
Dalak	7	29,45	7,54	28,91	19,08-41,15	8	26,29	13,09	24,08	7,4-51,64
Pankreas-baş	6	7,75	2,60	7,33	4,36-11,92	6	5,64	1,33	5,41	4,22-8,03
Pankreas-gövde	6	2,89	1,10	2,75	1,29-4,22	6	2,18	0,54	2,23	1,42-2,88
Pankreas-kuyruk	6	3,40	1,50	2,90	1,83-6,10	6	2,67	0,76	2,69	1,47-3,75
Mide-fundus	6	4,04	0,88	3,98	2,73-5,39	7	2,79	0,71	2,60	2,01-3,96
Mide-diğer	6	2,84	0,69	2,49	2,19-3,78	7	2,27	0,57	2,01	1,57-3,06
Böbrek	7	9,37	2,89	9,00	5,73-13,23	8	8,24	2,90	8,16	3,64-11,86
Sağ adrenal	7	14,12	4,60	13,90	8,86-22,34	8	10,02	3,41	10,48	4,08-14,46
Sol adrenal	7	14,68	4,08	14,09	10,06-21,05	8	10,89	3,45	11,39	4,57-16,12
İnce barsak	7	1,92	0,57	2,06	1,10-2,74	8	2,39	0,77	2,27	1,60-4,04
Kalın barsak	7	2,01	0,65	1,92	1,31-3,04	8	1,94	0,95	1,66	1,02-4,11
Prostat	3	3,34	1,82	2,39	2,19-5,44	4	4,11	1,70	3,83	2,44-6,33
Lenf nodu	7	0,92	0,23	0,92	0,61-1,28	8	0,84	0,23	0,95	0,52-1,11
Meme	7	0,61	0,38	0,42	0,21-1,28	8	0,61	0,34	0,56	0,26-1,40
Kas	7	0,63	0,28	0,54	0,26-1,15	8	0,66	0,18	0,59	0,43-0,96
Kemik iliği	7	0,86	0,19	0,95	0,57-1,00	8	0,85	0,29	0,81	0,60-1,53
Kan havuzu	7	0,87	0,21	0,93	0,60-1,20	8	0,99	0,25	0,92	0,73-1,42

5. TARTIŞMA

SST, nörotransmisyonu ve hücre proliferasyonunu G-proteinine bağlı SST_R'leri üzerinden etkileyerek endokrin sistemi düzenleyen peptid yapıda bir hormondur (95). Pekçok endokrin ilişkili tümör yüksek dansitede SST_R içerdiğinden ¹¹¹In-oktreotid sintigrafisi NET görüntülemeye yaygın kullanılan bir prosedür haline gelmiştir. Ancak PET görüntüleme ajanlarında son yıllarda meydana gelen gelişmeler ve ⁶⁸Ga-DOTA bileşiklerinin kullanıma girmesi SST_R'lerinin PET/BT ile görüntülenebilmesine imkan sağlamıştır. ⁶⁸Ga, ¹¹¹In-oktreotid gibi konvansiyonel SST_R görüntüleme yöntemlerine göre çok sayıda avantaja sahiptir. Bu avantajlardan en önemlilerinden biri jeneratör ürünü olmasıdır. ⁶⁸Ge-⁶⁸Ga jeneratörü uzun yarı ömrü (270,8 gün) sayesinde yaklaşık 1 yıl boyunca kullanılabilir ve maliyeti diğer yöntemlere göre daha hesaplıdır. Peptid işaretleme yüksek verimle ve yaklaşık 25-30 dakika gibi kısa bir sürede gerçekleştirilebilir. ⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC yaygın olarak kullanılan PET ajanlardır. ⁶⁸Ga-DOTATATE, NET'lerde en sık eksprese edilen SST_R alt tipi olan SST_{R2}'ye spesifik yüksek afinite ile bağlanırken, ⁶⁸Ga-DOTANOC SST_{R2}, 3 ve 5 olmak üzere daha geniş bir reseptör görüntüleme profiline sahiptir. ⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/BT kullanımı pek çok merkezde yaygınlaşmakta olup, bu ajanların fizyolojik dağılımı hakkında halen yetersiz ve az miktarda veri bulunmaktadır. Daha da önemlisi, normal tutulum aralığını gösteren hiçbir kantitatif değer bulunmamaktadır, bu da tutulumun benign-malign ayrımını -özellikle fizyolojik tutulumun da izlenebildiği bazı lokalizasyonlarda- oldukça zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada, ⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC'un fizyolojik tutulum gösterdiği organlardaki distribüsyonu SUV_{max} ve SUV_{mean} gibi semikantitatif uptake parametreleri kullanılarak değerlendirilmiş ve literatürdeki veriler ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde ⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC için en yüksek tutulum sırasıyla dalak, adrenaller, böbrek, karaciğer ve hipofizde ve pankreas başında saptanmıştır.

Hipofizde ⁶⁸Ga-DOTATATE tutulum aralığı SUV_{max} için 3,55-22,33 arasında değişmekte olup ortalama 13,73±4,66'dır. Bu değer, tutulum aralığı 3,21-22,75 (ortalama: 9,68±5,29) arasında değişen ⁶⁸Ga-DOTANOC'a göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,007). Yine SUV_{mean} değerleri de ⁶⁸Ga-DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p: 0,003). Hipofizde SST_{R4} haricinde diğer 4

reseptör de bulunmakta olup dominant olarak eksprese edilen reseptör alt tipi özellikle anterior lobda belirgin olmak üzere SSTR2 ve SSTR5'dir. (96). Boy ve ark.'nın çalışmasında (64), hipofizde SSTR5 ekspresyonu %43,9, SSTR2 ekspresyonu %39 oranında bulunmuştur. ^{68}Ga -DOTATATE'in SSTR2'ye selektif yüksek afinite göstermesi bu gruptaki anlamlı yüksekliği açıklayabilir. Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmamızda hipofiz için bulunan ^{68}Ga -DOTATATE ortalama SUVmax ve SUVmean değerleri Kunikowska ve ark.'nın (97) 250 vakalılık çalışmasına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla SUVmax: $13,73 \pm 4,66$ ve $11 \pm 4,5$, $p: 0,004$, SUVmean: $10,07 \pm 3,62$ ve $6,8 \pm 2,3$, $p < 0,001$). Kunikowska ve ark. (97) hipofize ait ^{68}Ga -DOTATATE SUVmax değerlerini literatürde ^{68}Ga -DOTANOC ile yapılan çalışma verileri ile karşılaştırmışlar ve ^{68}Ga -DOTATATE değerlerinin ^{68}Ga -DOTANOC'a göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (12 vs 2,6). Benzer şekilde Kuyumcu ve ark.'nın (72) 116 hastadan oluşan çalışmasına göre de daha yüksek SUVmax değerleri elde edilmiştir (SUVmax: $13,73 \pm 4,66$ ve $9,74 \pm 3,86$, $p < 0,001$). Kabasakal ve ark. (98) 20 kişilik hasta grubunda kısa süre arayla hem ^{68}Ga -DOTATATE, hem ^{68}Ga -DOTANOC görüntüleme yapmışlardır. Bizim çalışmamızda yine hem ^{68}Ga -DOTATATE hem ^{68}Ga -DOTANOC için SUVmax değerleri Kabasakal ve ark.'nın (98) çalışmasına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (^{68}Ga -DOTATATE için sırasıyla SUVmax: $13,73 \pm 4,66$ ve $5,90 \pm 1,60$, $p < 0,001$, ^{68}Ga -DOTANOC için sırasıyla SUVmax: $9,68 \pm 5,29$ ve $4,00 \pm 1,70$, $p < 0,001$). Çalışmamız ile benzer şekilde, Kabasakal ve ark.'nın çalışmasında (98) da hipofize ait ^{68}Ga -DOTATATE SUVmax değerleri ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $5,9 \pm 1,6$ ve $4,0 \pm 1,7$, $p < 0,001$). Prasad ve ark.(99)'nın ^{68}Ga -DOTANOC ile yaptıkları 89 hastalık çalışması ile karşılaştırıldığında yine diğerleri ile benzer şekilde bizim çalışmamızda anlamlı olarak daha yüksek SUVmax değerleri bulunmuştur ($9,68 \pm 5,29$ ve $2,60 \pm 1,30$, $p < 0,001$).

Karaciğerde ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 6,81-23,18 arasında değişmekte olup, ortalama $14,20 \pm 3,69$ 'dur. Bu değer, tutulum aralığı 6,25-14,12 (ortalama: $10,17 \pm 2,44$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p: 0,001$). Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). In-vitro çalışmalar hepatosit ve hepatik stellat hücrelerinin 5 SSTR alt tipi için de negatif olduğunu göstermiştir (100). SSTR2 ve SSTR4 safra kanalları ve damarların endotel hücrelerinde

bulunabilmektedir, ancak çalışmamızda ve literatürde biliyer sistemde ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC tutulumu saptanmamıştır. Boy ve ark.'nın (64) çalışmasında, karaciğerde SSTR1 ekspresyonu %94,2, SSTR ekspresyonu %5,7, SSTR5 ekspresyonu %0,1 olarak bulunurken, SSTR3 ve SSTR4 ekspresyonu gösterilememiştir (%0,0). Karaciğerdeki ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC tutulumunun ajanların kandan temizlenmesi sırasındaki peptid metabolizmasına ve eliminasyonuna bağlı olduğu görüşü kabul görmektedir. Boy ve ark.'nın (64) çalışmasında belirtildiği üzere, karaciğerde SSTR2 ekspresyonunun düşük olmasına rağmen en yüksek tutulumun izlendiği organlar arasında olması, yüksek tutulumun reseptör ekspresyonundan ziyade peptid metabolizmasına bağlı olabileceği görüşünü desteklemektedir. Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmamızda karaciğer için bulunan ^{68}Ga -DOTATATE ortalama SUVmax ve SUVmean değerleri Kunikowska ve ark.'nın (97) 250 vakalılık çalışmasına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla SUVmax: $14,20 \pm 3,69$ ve $6,50 \pm 2,20$, $p < 0,001$, SUVmean: $10,62 \pm 2,67$ ve $4,50 \pm 1,50$, $p < 0,001$). Benzer şekilde Kuyumcu ve ark.'nın (72) 116 hastadan oluşan çalışmasına göre de daha yüksek SUVmax değerleri elde edilmiştir (SUVmax: $14,20 \pm 3,69$ ve $9,12 \pm 3,64$, $p < 0,001$). Kabasakal ve ark.(98)'nin 20 kişilik hasta grubunda hem ^{68}Ga -DOTATATE hem ^{68}Ga -DOTANOC görüntüleme yaptıkları çalışmaları ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda ^{68}Ga -DOTATATE için SUVmax değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla SUVmax: $14,20 \pm 3,69$ ve $8,90 \pm 2,80$, $p < 0,001$). ^{68}Ga -DOTANOC için SUVmax değerleri açısından ise iki çalışma arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla SUVmax: $10,17 \pm 2,44$ ve $7,90 \pm 3,90$, $p: 0,30$). Kabasakal ve ark.'nın (98) kendi çalışmasında ise, karaciğerde ^{68}Ga -DOTATATE tutulumu ^{68}Ga -DOTANOC'a oranla hafifçe daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla SUVmax: $8,9 \pm 2,8$ ve $7,9 \pm 3,9$, $p: 0,0048$). Prasad ve ark.'nın (99) ^{68}Ga -DOTANOC ile yaptıkları 89 hastalık çalışması ile karşılaştırıldığında yine diğerleri ile benzer şekilde bizim çalışmamızda anlamlı olarak daha yüksek SUVmax değerleri bulunmuştur (sırasıyla $10,17 \pm 2,44$ ve $6,90 \pm 2,00$, $p: 0,009$).

Dalak, çalışmamızda ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC için en yüksek tutulumun izlendiği organdır. ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 12,07-47,65 arasında değişmekte olup ortalama $32,77 \pm 9,20$ 'dir. Bu değer, tutulum aralığı 8,76-55,24 (ortalama: $32,73 \pm 11,18$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC ile benzer olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p: 0,99$). Yine

SUVmean değerleri de iki grup arasında benzerdir (p: 0,95). Dalakta dominant olarak eksprese edilen reseptör alt tipi SSTR2'dir (64). Boy ve ark.'nın çalışmasında (64) dalakta dominant olarak SSTR2 ekspresyonu (%79,7) olduğu, SSTR1'in %19,6, SSTR4'ün %0,6, SSTR3'ün %0,1 oranında eksprese edildiği, SSTR5'in ise hiç eksprese edilmediği (%0,0) gösterilmiştir. Dalakta SSTR5 ekspresyonu olmamasına, SSTR3'ün de çok düşük oranda eksprese edilmesine rağmen bu organda iki ajanın benzer tutulum göstermesi, tutulumu etkileyen başka faktörlerin olabileceği fikrini akla getirmektedir. Bu konunun ileri çalışmalar ile araştırılması gerekmektedir.

Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmamızda dalak için bulunan ⁶⁸Ga-DOTATATE ortalama SUVmax ve SUVmean değerleri Kunikowska ve ark. nın (97) 250 vakalılık çalışmasına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla SUVmax: 32,77±9,20 ve 18,90±6,60, p:<0,001, SUVmean: 27,98±8,31 ve 15,50±5,50, p<0,001). Benzer şekilde Kuyumcu ve ark.'nın (72) 116 hastadan oluşan çalışmasına göre de daha yüksek SUVmax değerleri elde edilmiştir (SUVmax: 32,77±9,20 ve 24,67±8,05, p<0,001). Kabasakal ve ark.'nın (98) 20 kişilik hasta grubunda hem ⁶⁸Ga-DOTATATE hem ⁶⁸Ga-DOTANOC görüntüleme yaptıkları çalışmaları ile karşılaştırıldığında bizim alışmamızda ⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC için SUVmax değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (⁶⁸Ga-DOTATATE için sırasıyla SUVmax: 32,77±9,20 ve 23,50±9,10, p<0,001, ⁶⁸Ga-DOTANOC için sırasıyla SUVmax: 32,73±11,18 ve 21,80±11,80, p<0,001). Kabasakal ve ark.'nın (98) kendi çalışmasında ise, dalakta ⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC tutulumları benzer olarak bulunmuştur (sırasıyla SUVmax: 23,5±9,1 ve 21,8±11,8, p:0,16). Prasad ve ark.'nın (99) ⁶⁸Ga-DOTANOC ile yaptıkları 89 hastalık çalışması ile karşılaştırıldığında yine diğerleri ile benzer şekilde bizim çalışmamızda anlamlı olarak daha yüksek SUVmax değerleri bulunmuştur (sırasıyla 32,73±11,18 ve 22,00±10,00, p<0,001).

Pankreas baş kısmında ⁶⁸Ga-DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 5,82-24,68 arasında değişmekte olup ortalama 9,62±4,11'dir. Bu değer, tutulum aralığı 4,88-16,79 (ortalama: 9,07±3,49) arasında değişen ⁶⁸Ga-DOTANOC ile benzer olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,78). Yine SUVmean değerleri de iki grup arasında benzerdir (p: 0,41). Gövde kısmında ⁶⁸Ga-DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 2,52-9,04 arasında değişmekte olup ortalama 4,89±1,68'dir. Bu değer, tutulum aralığı 1,89-5,96 (ortalama: 3,38±1,10) arasında değişen ⁶⁸Ga-DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p: 0,004).

Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p:0,002$). Kuyruk kısmında ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 2,30-8,47 arasında değişmekte olup ortalama $5,33\pm1,60$ 'dır. Bu değer, tutulum aralığı 1,89-6,73 (ortalama: $3,65\pm1,31$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p: 0,001$). Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p:0,001$). Pankreas içerisindeki bölgesel dağılıma (baş-gövde-kuyruk) bakıldığında ^{68}Ga -DOTATATE grubunda SUVmax ve SUVmean değerleri baş kısmında gövde ve kuyruğa göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (SUVmax; baş-gövde ve baş-kuyruk için $p<0,001$, SUVmean; baş-gövde ve baş-kuyruk için $p<0,001$). Ancak gövde ile kuyruk arasında gerek SUVmax gerekse SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p:0,179$ ve $p:0,228$). Benzer şekilde ^{68}Ga -DOTANOC için de SUVmax ve SUVmean değerleri baş kısmında gövde ve kuyruğa göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (SUVmax; baş-gövde ve baş-kuyruk için $p:0,002$, SUVmean; baş-gövde ve baş-kuyruk için $p:0,002$). Ancak gövde ile kuyruk arasında gerek SUVmax gerekse SUVmean değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $p:0,530$ ve $p:0,351$). Pankreasta 5 alt tip SSTR bulunsa da özellikle adacık α ve β hücrelerinde dominant olarak SSTR2 eksprese edildiği gösterilmiştir. Daha az olarak da SSTR1 ve SSTR5 eksprese edilir (101,102). Boy ve ark.'nın (64) çalışmasında pankreasta, SSTR1'in %47,9, SSTR5'in %46,8, SSTR2'nin %5, SSTR3'ün %0,3 oranında eksprese edildiği, SSTR4'ün ise ekspresyonunun olmadığı (%0,0) gösterilmiştir. Ancak, bu oranların bölgesel dağılımından bahsedilmemiştir. SSTR2'nin pankreas başında SSTR5'e oranla daha az olmasına rağmen ^{68}Ga -DOTATATE'nin SSTR2'ye selektif yüksek bağlanma afinitesi göstermesinin bu durumu dengeleyerek bu iki ajanın pankreas baş kesiminde benzer tutulum göstermesini açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Adacık hücreleri herhangi bir bölgede kümeler halinde bulunabileceğinden, fokal tutulumlar normalin bir varyantı olarak izlenebilir, ancak yine de dikkatli olunmalıdır. Literatürde son zamanlarda tartışılan bir diğer konu da, pankreasta yer alan pankreatik polipeptid (PP) hücreleridir. PP hücreleri de alfa, beta ve delta hücreleri gibi pankreas adacık hücreleridir. Bu hücrelerin pankreas baş kesiminde, özellikle de unsinat proses çevresinde lokalize oldukları ve çevre dokudan net sınırla ayrıldıkları immünohistokimyasal çalışmalar ile gösterilmiştir (103). Çalışmada, PP hücrelerinden zengin alanın, pankreas gövde ve

kuyruk kesiminden farklı olarak daha az alfa ve beta hücresi içerdiği de gösterilmiştir. Bu konu literatürde güncel olarak tartışılmakta olup, henüz PP hücrelerinin SSTR ekspresyonu yapıp yapmadığını gösterir bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak PP hücreleri-SSTR ekspresyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların, pankreas baş kısmında izlenen yoğun tutulumu aydınatabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmamızda pankreas baş kesimi için bulunan ^{68}Ga -DOTATATE ortalama SUVmax ve SUVmean değerleri Kunikowska ve ark.'nın (97) 250 vakalık çalışması ile benzer olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla SUVmax: $9,62 \pm 4,11$ ve $9,20 \pm 3,30$, p: 0,95, SUVmean: $7,34 \pm 2,78$ ve $6,70 \pm 2,20$, p:0,87). Kuyumcu ve ark.'nın (72) 116 hastadan oluşan çalışmasına göre de pankreas baş kısmında ^{68}Ga -DOTATATE için daha yüksek SUVmax değerleri elde edilmiş (SUVmax: $9,62 \pm 4,11$ ve $5,11 \pm 2,68$, $p < 0,001$) ancak pankreas gövde kısmı için iki grup arasında SUVmax değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (SUVmax: $4,89 \pm 1,68$ ve $54,69 \pm 1,86$, p:0,83). Prasad ve ark.'nın (99) ^{68}Ga -DOTANOC ile yaptıkları 89 hastalık çalışması ile karşılaştırıldığında pankreas baş kesiminde bizim çalışmamızda anlamlı olarak daha yüksek SUVmax değerleri bulunmuştur (sırasıyla $9,07 \pm 3,49$ ve $5,80 \pm 2,00$, p:0,01).

Sağ adrenalde ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 8,19-27,41 arasında değişmekte olup ortalama $14,62 \pm 4,61$ 'dir. Bu değer, tutulum aralığı 5,78-31,96 (ortalama: $15,33 \pm 6,41$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC ile benzer olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,620). Yine SUVmean değerleri de iki grup arasında benzerdir (p: 0,89).

Sol adrenalde ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 7,17-27,85 arasında değişmekte olup ortalama $16,57 \pm 5,58$ 'dir. Bu değer, tutulum aralığı 6,16-25,91 (ortalama: $16,60 \pm 5,17$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC ile benzer olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,988). Yine SUVmean değerleri de iki grup arasında benzerdir (p: 0,351).

Sağ ve sol adrenal arasında ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC tutulumları SUVmax değerleri açısından karşılaştırıldığında sağ ve sol adrenal tutulumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (^{68}Ga -DOTATATE SUVmax değeri için p: 0,055, ^{68}Ga -DOTANOC SUVmax değeri için p:0,112).

Benzer şekilde ^{68}Ga -DOTANOC SUVmean değeri açısından sağ ve sol adrenal arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p: 0,173), ^{68}Ga -

DOTATATE SUVmean değeri sol adrenalde sağa göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p: 0,039). Adrenal glandlarda 5 alt tip SSTR arasından en yoğun bulunanının SSTR2 olduğu ve baskın olarak medullada yer aldığı gösterilmiştir (56,104). Boy ve ark.'nın çalışmasında ise, adrenallerde SSTR5'in %54,3, SSTR2'nin %33,0, SSTR1'in %10,5, SSTR3'ün %2,2 oranında eksprese edildiği, SSTR4'ün ise eksprese edilmediği (%0,0) gösterilmiştir. SSTR5'in adrenallerde en yoğun eksprese edilen alt tip olmasına karşın, ^{68}Ga -DOTATATE'in ^{68}Ga -DOTANOC'a oranla daha yüksek ve selektif SSTR2 bağlanma afinitesi göstermesinin bu durumu dengeleyerek, iki grup arasındaki benzer tutulumu açıklayabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, SSTR2 ve SSTR5'in bu organda en yüksek oranda eksprese edilen reseptörler olmaları da, adrenallerin her iki ajan için de en yüksek 2. tutulumun izlendiği organ olmasını açıklamaktadır.

Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmamızda sağ adrenal için bulunan ^{68}Ga -DOTATATE ortalama SUVmax ve SUVmean değerleri Kunikowska ve ark.'nın (97) 250 vakalılık çalışması ile benzer olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla SUVmax: $14,62 \pm 4,61$ ve $13,90 \pm 5,40$, p: 0,67, SUVmean: $12,07 \pm 3,81$ ve $10,00 \pm 3,60$, p:0,20). Sol adrenal için bulunan ^{68}Ga -DOTATATE ortalama SUVmax değerleri Kunikowska ve ark.'nın (97) çalışması ile benzer olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (sırasıyla SUVmax: $16,57 \pm 5,58$ ve $14,10 \pm 5,70$, p: 0,22), SUVmean değeri bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla SUVmean: $14,11 \pm 4,91$ ve $10,10 \pm 3,80$, p: 0,002). Kunikowska ve ark. (97) adrenallere ait ^{68}Ga -DOTATATE SUVmax değerlerini literatürde ^{68}Ga -DOTANOC ile yapılan çalışma verileri ile karşılaştırmışlar ve ^{68}Ga -DOTATATE değerlerinin ^{68}Ga -DOTANOC'a göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (14.6 vs 6).

Kabasakal ve ark.'nın (98) kendi çalışmasında ise, adrenallerde ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC tutulumları benzer olarak bulunmuştur (sırasıyla SUVmax: $13,8 \pm 6,9$ ve $11,8 \pm 6,3$, p:0,12).

Böbreklerde ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 6,47-24,02 arasında değişmekte olup ortalama $15,26 \pm 4,20$ 'dir. Bu değer, tutulum aralığı 4,89-16,56 (ortalama: $11,76 \pm 3,12$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p: 0,008). Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Çoğu çalışmada,

böbreklerde 5 alt tip SSTR'nin de eksprese edildiği gösterilmiştir. Bunlara göre, SSTR'leri böbrekte yaygın olarak distal nefron ve toplayıcı kanallarda bulunmaktadır. Vasa rektaların yoğun olarak SSTR2 eksprese ettiği, SSTR1 ve SSTR2'nin glomerül ve toplayıcı kanallardan, SSTR3, SSTR4 ve SSTR5'in ise çoğunlukla proksimal tübüllerden eksprese edildiği gösterilmiştir (105). ^{68}Ga -DOTATATE hidrofilik yapısı nedeniyle böbreklerden ekskrete edilir. Boy ve ark.'nın çalışmasında, böbrekte SSTR1'in %59,4, SSTR2'nin 38,9, SSTR5'in %1,6 oranında eksprese edildiği, SSTR3 ve SSTR5'in ise eksprese edilmediği (%0,0) gösterilmiştir. Böbreklerde en yüksek 3. tutulumun izlenmesinin ve ^{68}Ga -DOTATATE tutulumunun ^{68}Ga -DOTANOC'a oranla anlamlı olarak daha yüksek olmasının, metabolizma yanı sıra yoğun SSTR2 ekspresyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Literatürle karşılaştırıldığında, çalışmamızda böbrek için bulunan ^{68}Ga -DOTATATE ortalama SUVmax ve SUVmean değerleri Kunikowska ve ark.'nın (97) 250 vakalılık çalışması ile benzer olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla SUVmax: $15,26 \pm 4,20$ ve $14,20 \pm 3,60$, p: 0,77, SUVmean: $13,05 \pm 3,54$ ve $11,30 \pm 4,30$, p:0,39). Çalışmamızda, ^{68}Ga -DOTATATE için SUVmax değerleri Kuyumcu ve ark.'nın (72) 116 hastadan oluşan çalışması ile benzer şekilde bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla SUVmax: $15,26 \pm 4,20$ ve $14,30 \pm 4,55$, p: 0,98). Çalışmamız Prasad ve ark.'nın (99) ^{68}Ga -DOTANOC ile yaptıkları 89 hastalık çalışması ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda anlamlı olarak daha düşük SUVmax değerleri bulunmuştur (sırasıyla $11,76 \pm 3,12$ ve $12,90 \pm 3,80$, p:0,032).

Midede ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC tutulumu, fundus ve diğer bölgeler olmak üzere iki ayrı alandan bakılmıştır. Fundusta, ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 1,56-14,74 arasında değişmekte olup ortalama $8,15 \pm 3,53$ 'dür. Bu değer, tutulum aralığı 2,56-9,08 (ortalama: $4,47 \pm 1,83$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p: 0,001). Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Diğer alanlarda ise ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 0,90-12,14 arasında değişmekte olup ortalama $6,35 \pm 3,07$ 'dir. Bu değer, tutulum aralığı 2,09-5,38 (ortalama: $3,23 \pm 1,07$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p: 0,001). Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Mide

içerisindeki bölgesel dağılıma (fundus-diğer bölgeler) bakıldığında ^{68}Ga -DOTATATE grubunda SUVmax ve SUVmean değerleri fundusta diğer alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (SUVmax; $p:0,001$, SUVmean; $p<0,001$). Benzer şekilde ^{68}Ga -DOTANOC grubunda da SUVmax ve SUVmean değerleri fundusta diğer alanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (SUVmax; $p:0,002$, SUVmean; $p:0,007$). Genel olarak mide mukozasında en yoğun olarak bulunan reseptör alt tipi SSTR1 iken immünohistokimyasal çalışmalar, mide mukozasında özellikle fundus bölümündeki gastrik hücrelerde yoğun SSTR2 ekspresyonu olduğunu göstermiştir (106).

Boy ve ark.'nın (64) çalışmasında, midede %91,6 oranında SSTR1, %6,7 oranında SSTR2, %1,7 oranında SSTR5 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, ^{68}Ga -DOTATATE'nin ^{68}Ga -DOTANOC'a oranla anlamlı olarak daha yüksek tutulum göstermesinin dominant SSTR2 ekspresyonuna bağlı olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Literatürde Shastri ve ark.'nın (107) ^{68}Ga -DOTATATE ile yaptıkları 42 hastadan oluşan çalışmalarında bizim çalışmamız ile benzer şekilde SUVmax değeri için 2,5-13,8 arasında değişen bir değer aralığı (ortalama: 7,3) bulunmuştur.

İnce barsaklarda ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 2,60-6,74 arasında değişmekte olup ortalama $3,83\pm1,07$ 'dir. Bu değer, tutulum aralığı 1,18-4,81 (ortalama: $2,58\pm0,88$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Kalın barsakta ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 1,62-11,06 arasında değişmekte olup ortalama $4,44\pm3,30$ 'dur. Bu değer, tutulum aralığı 1,15-6,99 (ortalama: $2,60\pm1,51$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p:0,035$). Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p:0,026$). İnce ve kalın barsak ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC tutulumlarına ait SUVmax ve SUVmean değerleri karşılaştırıldığında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (^{68}Ga -DOTATATE için SUVmax $p:0,86$, SUVmean $p:0,84$, ^{68}Ga -DOTANOC için SUVmax $p:0,61$, SUVmean $p:0,32$). In-vivo çalışmalarda GİS boyunca mukozal nöroendokrin hücrelerde, submukoza ve myeterik pleksusta ve ayrıca soliter lenfoid foliküllerde dominant olarak SSTR2 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca inflamatuvar alanlar çevresindeki damarlarda da yoğun olarak SSTR2, daha

düşük düzeylerde de SSTR3 ve SSTR5 ekspresyonu olduğu bildirilmiştir. Boy ve ark.'nın (64) çalışmasında, ince barsakta SSTR1 %94,5, SSTR2 %5,2, SSTR5 %0,2 oranında, kalın barsakta ise SSTR1 %95,3, SSTR2 %3,8, SSTR5 %0,2 oranında saptanmıştır. Tüm bunlar ince ve kalın barsakta izlenen fizyolojik ve bazı alanlarda fokal yoğun ^{68}Ga -DOTATATE tutulumunu açıklayabilmektedir (108). Barsaklardaki tutulumlarda lümen/duvar ayrımı yapmak her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle barsaklar boyunca izlenen yama tarzında, değişken tutulumlar barsak motilitesine ve PET/BT füzyon görüntülerindeki hareket artefaktına bağlı da olabilmektedir.

Çalışmamızda, literatürde Prasad ve ark. nın (99) ^{68}Ga -DOTANOC ile yaptıkları 89 hastalık çalışması ile karşılaştırıldığında kalın barsakta benzer SUVmax değerleri bulunmuş olup iki çalışmaya ait veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla $2,60 \pm 1,51$ ve $2,30 \pm 1,00$, $p:1,00$).

Akciğerde ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 0,17-1,25 arasında değişmekte olup ortalama $0,53 \pm 0,23$ 'dür. Bu değer, tutulum aralığı 0,23-1,40 (ortalama: $0,73 \pm 0,31$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p:0,018$). Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p:0,043$). Çalışmalar, akciğerlerden eksprese edilen ana SSTR alt tipinin SSTR4 olduğunu göstermiştir (109). Ancak SSTR4, ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC'a bağlanma göstermez. Akciğerlerden düşük düzeyde eksprese edilen SSTR2, ^{68}Ga -DOTATATE ile ^{68}Ga -DOTANOC'a göre daha yoğun izlenen tutulumu açıklayabilir.

Çalışmamıza ait akciğer ^{68}Ga -DOTATATE SUVmax değerleri, Kuyumcu ve ark.'nın (72) 116 hastadan oluşan çalışmasına ile karşılaştırıldığında benzer SUVmax değerleri elde edilmiş olup arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla SUVmax: $0,53 \pm 0,23$ ve $0,59 \pm 0,28$, $p:0,91$). Benzer şekilde çalışmamıza ait akciğer ^{68}Ga -DOTANOC verileri Prasad ve ark.'nın (99) ^{68}Ga -DOTANOC ile yaptıkları 89 hastalık çalışması ile karşılaştırıldığında yine benzer değerler bulunmuş olup arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla SUVmax: $0,73 \pm 0,31$ ve $0,90 \pm 0,80$, $p: 0,71$).

Palatin tonsilde ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 1,43-7,13 arasında değişmekte olup ortalama $3,35 \pm 1,54$ 'dür. Bu değer, tutulum aralığı 1,11-4,47 (ortalama: $2,52 \pm 0,95$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC ile benzer olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p: 0,41$). Yine SUVmean

değerleri de iki grup arasında benzerdir (p: 0,074). Palatin tonsilde SSTR2 ekspresyonu in vivo çalışmalarda gösterilmiştir (110).

Literatürde, palatin tonsile ait değer aralığından sadece Shastry ve ark.'nın (107) ^{68}Ga -DOTATATE ile yaptıkları 42 hastadan oluşan çalışmalarında bahsedilmiş olup SUVmax değer aralığı 0,8-3,8 arasında (ortalama: 2,3) bulunmuştur.

Submandibuler glandda ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 1,70-6,60 arasında değişmekte olup ortalama $3,75\pm1,34$ 'dür. Bu değer, tutulum aralığı 1,21-3,30 (ortalama: $2,13\pm0,53$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Submandibuler gland, parotis gibi tükürük bezlerinin dominant olarak (%60 SSTR2, %29 diğer) SSTR2 eksprese ettiği gösterilmiştir (64). Literatürde, submandibuler glanda ait değer aralığından sadece Shastry ve ark.'nın (107) ^{68}Ga -DOTATATE ile yaptıkları 42 hastadan oluşan çalışmalarında bahsedilmiş olup SUVmax değer aralığı 1,9-5,3 arasında (ortalama: 3,6) bulunmuştur.

Parotise ait ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 0,76-7,36 arasında değişmekte olup ortalama $3,50\pm1,72$ 'dir. Bu değer, tutulum aralığı 0,88-3,01 (ortalama: $1,90\pm0,65$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Çalışmamıza ait parotis ^{68}Ga -DOTATATE SUVmax değerleri, Kuyumcu ve ark.'nın (72) 116 hastadan oluşan çalışmasına ile karşılaştırıldığında benzer SUVmax değerleri elde edilmiş olup arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla SUVmax: $3,50\pm1,72$ ve $3,17\pm1,47$, p:0,32). Yine çalışmamızda parotis için bulunan ^{68}Ga -DOTATATE ortalama SUVmax ve SUVmean değerleri Kunikowska ve ark.'nın (97) 250 vakalık çalışması ile benzer olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla SUVmax: $3,50\pm1,72$ ve $3,40\pm1,80$, p: 0,79, SUVmean: $2,79\pm1,48$ ve $2,90\pm1,30$, p:0,69).

Tiroide ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 2,03-11,84 arasında değişmekte olup ortalama $7,54\pm3,15$ 'dir. Bu değer, tutulum aralığı 1,90-7,61 (ortalama: $3,96\pm1,75$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p:0,01). Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p:0,007). Tiroide ait BT görüntülerinden

hiçbirisinde nodüle ait yapı izlenmemiştir, tutulum paterninin diffüz ve homojen olduğu ve geniş bir aralıkta değiştiği dikkati çekmiştir. Bu bulgu, literatürde in-vitro çalışmalar ile gösterilmiş tiroidal değişken SSTR2 ekspresyonu ile uyumludur. Boy ve ark.'nın (64) çalışmasında, tiroide SSTR1'in %54, SSTR2'nin %44,2, SSTR5'in %0,7 oranında eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu organdaki SSTR2 dominantlığı, ⁶⁸Ga-DOTATATE'nin anlamlı olarak daha yüksek tutulum göstermesini açıklamaktadır. Çalışmamızda, vaka sayısının az olması nedeniyle iki ajanın tutulumlarının cinsiyet ile ilişkisi değerlendirilememiş olup bu konuda daha fazla hasta sayısı içeren ileri çalışmalar gerekmektedir. Ayrıca tiroide tümöral dokudan da SSTR2 ekspresyonu olduğu bilinmektedir (111). Bu nedenle tiroide izlenen fokal ⁶⁸Ga-DOTATATE tutulumları olası bir patoloji açısından mutlaka ileri incelemeye alınmalıdır.

Literatürde tiroide ait değer aralığından Shastry ve ark.'nın (107) ⁶⁸Ga-DOTATATE ile yaptıkları 42 hastadan oluşan çalışmalarında bahsedilmiş olup SUVmax değer aralığı 1,4-7,7 arasında (ortalama: 3,9) bulunmuştur. Bu değerler bizim çalışma verilerimizin oldukça altındadır. Yine Kunikowska ve ark.'nın (97) ⁶⁸Ga-DOTATATE ile yaptıkları 250 vakalık çalışmada tiroid SUVmax değer aralığı 0,6-8,3 arasında (ortalama: 2,9±1,2) bulunmuştur. Benzer şekilde Kuyumcu ve ark. da (72) ⁶⁸Ga-DOTATATE ile yaptıkları 108 vakalık çalışmada tiroid için ortalama SUVmax değerini 4,18±1,90 olarak bulmuşlardır. Bu iki çalışmanın verileri de bizim çalışma verilerimizin oldukça altındadır. Son olarak Prasad ve ark.'nın (99) ⁶⁸Ga-DOTANOC ile yaptıkları 89 hastalık çalışmada da SUVmax değer aralığı 0,6-11,14 arasında (ortalama: 3,4±1,4) bulunmuş olup bizim çalışma verilerimiz ile benzerdir, arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,94).

Lenf nodlarına ait ölçümler aksiller bölgeden ve BT kriterlerine göre geniş yağlı hilus, oval yapı gibi benignite işaretlerine sahip lenf nodlarından yapılmıştır. Lenf nodlarında ⁶⁸Ga-DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 0,55-4,06 arasında değişmekte olup ortalama 1,77±0,75'dir. Bu değer, tutulum aralığı 0,74-1,98 (ortalama: 1,28±0,36) arasında değişen ⁶⁸Ga-DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p:0,018). Ancak SUVmean değerleri arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,050). Nodal tutulumlar dikkatle değerlendirilmelidir, çünkü bazen maligniteden ziyade reaktif hiperplaziye bağlı olabilirler. Literatürde aktive lenfositlerin özellikle germinal merkezlerinde belirgin SSTR2 mRNA ekspresyonu olduğunu gösterir çalışmalar bulunmaktadır (112).

Literatürde lenf nodlarına ait değer aralığından sadece Shastry ve ark. nın (107) ^{68}Ga -DOTATATE ile yaptıkları 42 hastadan oluşan çalışmalarında bahsedilmiş olup SUVmax değer aralığı 0,5-2,2 arasında (ortalama: 1,1) bulunmuştur. Bu değerler bizim çalışma verilerimizin oldukça altındadır.

Kas dokuya ait ölçümler Prasad ve ark.'nın (99) çalışması ile benzer şekilde gluteus kasından yapılmıştır. Kas dokuda ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 0,53-2,10 arasında değişmekte olup ortalama $1,19 \pm 0,46$ 'dır. Bu değer, tutulum aralığı 0,35-1,37 (ortalama: $0,87 \pm 0,30$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p:0,012$). Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p:0,020$). Boy ve ark.'nın (64) çalışmasında, kas dokuda SSTR1'in %88,9, SSTR2'nin %10,1, SSTR5'in %0,3 oranında eksprese edildiği gösterilmiştir. SSTR2'nin SSTR5'e oranla daha yüksek ekspresyonu, ^{68}Ga -DOTATATE'nin ^{68}Ga -DOTANOC'a oranla daha yüksek oranda tutulum göstermesini açıklamaktadır.

Çalışmamızda kas dokuya ait ^{68}Ga -DOTANOC verileri Prasad ve ark.'nın (99) ^{68}Ga -DOTANOC ile yaptıkları 89 hastalık çalışması ile karşılaştırıldığında benzer değerler bulunmuş olup arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla SUVmax: $0,87 \pm 0,30$ ve $1,00 \pm 0,30$, $p: 0,83$).

Kan havuzuna ait ölçümler Prasad ve ark.'nın (99) çalışması ile benzer şekilde sol ventrikül kavitesinden yapılmıştır. Kan havuzunda ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 0,41-1,95 arasında değişmekte olup ortalama $0,99 \pm 0,40$ 'dır. Bu değer, tutulum aralığı 0,77-1,77 (ortalama: $1,27 \pm 0,28$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p:0,024$). Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p:0,009$). Kanda, granülositler veya eritrositler üzerinde SSTR saptanmamıştır. Periferik kanda B ve T lenfositlerin sadece SSTR3 eksprese ettikleri ve monositlerin de aktivasyona bağlı SSTR2 ekprese edebildikleri gösterilmiştir (113).

Literatürde kan havuzuna ait değer aralığından Shastry ve ark.'nın (107) ^{68}Ga -DOTATATE ile yaptıkları 42 hastadan oluşan çalışmalarında bahsedilmiş olup SUVmax değer aralığı 0,2-1,6 arasında (ortalama: 0,9) bulunmuştur. Bu değerler bizim çalışma verilerimiz ile oldukça benzerdir. Çalışmamızda kan havuzuna ait ^{68}Ga -DOTANOC verileri Prasad ve ark.'nın (99) ^{68}Ga -DOTANOC ile yaptıkları 89 hastalık çalışması ile karşılaştırıldığında benzer değerler bulunmuş olup arada istatistiksel

olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla SUVmax: $1,27 \pm 0,28$ ve $2,60 \pm 1,20$, p: 0,10).

Kemik iliğine ait ölçümler iliak kanattan yapılmıştır. Kemik iliğinde ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 0,74-3,13 arasında değişmekte olup ortalama $1,97 \pm 0,72$ 'dir. Bu değer, tutulum aralığı 0,70-1,80 (ortalama: $1,08 \pm 0,29$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Yine SUVmean değerleri de ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Kemik iliğinde prekürsör hücrelerin SSTR2 eksprese ettiği bilinmektedir (113). Boy ve ark.'nın (64) çalışmasında, kemik iliğinde SSTR2 ekspresyonu %70,1, SSTR5 ekspresyonu 0,5 olarak bulunmuştur. SSTR2'nin SSTR5'e oranla daha yüksek ekspresyonu, ^{68}Ga -DOTATATE'nin ^{68}Ga -DOTANOC'a oranla daha yüksek oranda tutulum göstermesini açıklamaktadır.

Literatürde kemik iliğine ait değer aralığından Shastry ve ark.'nın (107) ^{68}Ga -DOTATATE ile yaptıkları 42 hastadan oluşan çalışmalarında bahsedilmiş olup SUVmax değer aralığı 0,4-2,7 arasında (ortalama: 1,5) bulunmuştur. Bu değerler bizim çalışma verilerimize göre daha düşüktür.

Meme dokusunda ^{68}Ga -DOTATATE tutulum aralığı SUVmax için 0,27-2,28 arasında değişmekte olup ortalama $1,01 \pm 0,52$ 'dir. Bu değer, tutulum aralığı 0,31-1,79 (ortalama: $0,86 \pm 0,43$) arasında değişen ^{68}Ga -DOTANOC ile benzer olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p: 0,376). Yine SUVmean değerleri de iki grup arasında benzerdir (p: 0,376).

Literatürde meme dokusuna ait değer aralığından Shastry ve ark.'nın (107) ^{68}Ga -DOTATATE ile yaptıkları 42 hastadan oluşan çalışmalarında bahsedilmiş olup SUVmax değer aralığı 0,1-0,4 arasında (ortalama: 0,3) bulunmuştur. Bu değerler bizim çalışma verilerimize göre daha düşüktür.

Prostat ve timusdan da ölçümler yapılmış ancak olgu sayısının az olmasından dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Genel olarak çalışmamızda saptanan ^{68}Ga -DOTATATE üstünlüğü, bu organların çoğunlukla dominant olarak SSTR2 eksprese etmelerine ve ^{68}Ga -DOTATATE'nin ^{68}Ga -DOTANOC'a göre belirgin yüksek SSTR2 bağlanma afinitesi göstermesine bağlanabilir. Literatürde Reubi ve ark. radyoışaretli peptidlerin insanda SSTR alt tiplerine bağlanma afinitelerine bakmışlar ve SSTR2'ye en yüksek afiniteli ^{68}Ga -ışaretli DOTATATE'nin gösterdiğini bulmuşlardır (IC_{50} : $0,2 \pm 0,04 \text{ nM}$) (56). Aynı grubun bir

diğer çalışmasında, ^{111}In -işaretli DOTANOC'un SSTR2'ye bağlanma afinitesi ($2,9\pm0,1$ nM) ^{68}Ga -DOTATATE'ye göre daha düşük olarak bulunmuştur (57). Benzer şekilde Antunes ve ark.'nın çalışmasında da, ^{67}Ga -DOTATATE'nin SSTR2'ye ^{67}Ga -DOTANOC'a göre 10 kat daha fazla bağlanma afinitesi olduğu gösterilmiştir (93).

6. SONUÇLAR

Literatürde, ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC'un NET tanı ve tedavi yönetiminde diğer yöntemlere üstünlüğünü gösteren pek çok çalışma olmasına rağmen, fizyolojik tutulumun izlendiği tümör dışı organlardaki biyodistribüsyonunu ile ilgili çok az veri bulunmaktadır.

Bu çalışmada ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC'un normal, sağlıklı organlardaki biyodistribüsyonu SUVmax ve SUVmean gibi parametreler kullanılarak semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. Tutulumların, farklı organlardaki ortalama ($\pm$ SD) ve değer aralığı (min-max) cinsinden SUVmax ve SUVmean değerleri ve çekime alınma süresi (>60 ve ≤ 60 dakika) ile ilişkisi listeler halinde verilmiştir. Böylece fizyolojik/patolojik ayrımı açısından arada kalınan olgular için yardımcı, referans bir değer aralığı saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC için en yüksek tutulumlar, sırasıyla dalak, adrenaller, böbrek, karaciğer, hipofizde ve pankreas baş kesiminde saptanmıştır. Karaciğerde, SSTR2'nin düşük oranlarda eksprese edilmesine rağmen bu organdaki yoğun tutulumun öncelikle peptid metabolizması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Böbrekte ise karaciğerden farklı olarak SSTR2 ekspresyonunun yoğun olması nedeniyle, izlenen yüksek tutulumun metabolizma yanı sıra artmış SSTR2 ekspresyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Adrenallerde izlenen yoğun tutulumun ise, SSTR2 ve SSTR5'in en yoğun eksprese edilen alt tipler olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu organda, ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC grupları arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamasının, SSTR5'in dominant olarak eksprese edilen alt tip olmasına rağmen, ^{68}Ga -DOTATATE'nin SSTR2'ye spesifik ve yüksek afinite göstermesinin bu durumu dengelemesine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, dalak, adrenaller, pankreas baş kesimi, palatin tonsil ve meme dokusu tutulumlarında, ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC grupları arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Lenf nodlarında ise iki grup arasında SUVmean değerleri benzer olarak bulunurken, SUVmax değerleri ^{68}Ga -DOTATATE grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Prostat ve timus için, veri sayısının yetersiz olmasından dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Bunların haricindeki diğer tüm organlarda (pankreas

gövde ve kuyruk dahil) ^{68}Ga -DOTATATE tutulumları, ^{68}Ga -DOTANOC tutulumlarına oranla SUVmax ve SUVmean değerleri açısından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu organlardan, mide (fundus-diğer) ve pankreas (baş-gövde-kuyruk) kendi içerisinde bölgelere ayrılarak da değerlendirilmiştir. Buna göre mide fundus kesiminde diğer alanlara göre ve pankreas baş kısmında gövdeye ve kuyruk kısmına göre ^{68}Ga -DOTATATE tutulumları, ^{68}Ga -DOTANOC tutulumlarına oranla SUVmax ve SUVmean değerleri açısından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC tutulumlarının sağ ve sol adrenal arasındaki farkına da bakılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde ince ve kalın barsak tutulumları açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Boy ve ark.'nın (64) çalışmasında SSTR2 ekspresyonunun en yoğun olarak dalak (%79,7), kemik iliği (%70,1), tükrük bezi (%63,5), tiroid (%44,2), hipofiz (%39), prostat (%39), böbrek (%38,9) ve adrenalde (%33) olduğu gösterilmiştir. Bu literatürle uyumlu olarak, bizim çalışmamızda da dalak hariç diğer tüm organlarda ^{68}Ga -DOTATATE tutulumu ^{68}Ga -DOTANOC'a göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

İki grup arasındaki tutulumlar çekime alınma süresine göre ($60 <$ ve ≤ 60 dakika) değerlendirildiğinde ise; ^{68}Ga -DOTANOC grubunda palatin tonsil ve mide fundusta SUVmean değerleri 60 dakikadan daha sonra çekime alınan grupta anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunun haricindeki diğer tüm organlarda, ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC grupları içerisinde süreye göre SUVmax ve SUVmean değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Literatür ile karşılaştırıldığında ise, bizim çalışmamızda hipofiz, karaciğer ve dalakta hem ^{68}Ga -DOTATATE hem de ^{68}Ga -DOTANOC için istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek SUVmax ve SUVmean değerleri bulunmuştur. Çalışmamızda, enjekte edilen dozlar, çekime alınma süreleri ve işaretlenen peptid miktarları literatür verileri ile benzerdir. Çalışmamızda, hem ^{68}Ga -DOTATATE hem de ^{68}Ga -DOTANOC tutulumunda literatüre göre saptanan anlamlı yüksekliğin, işaretlemede kullanılan sistemlerin farklılığına (manuel/yarı-otomatik/tam-otomatik) ve çalışmamızda değerlendirilmemiş olsa da spesifik aktivite farklılığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak, literatürde mevcut verileri karşılaştıran çok fazla çalışma bulunmamakta olup, bu konuda daha detaylı çalışmalar gerekmektedir. Pankreas baş kesiminde literatür ile karşılaştırıldığında her iki ajan için de bazılarında daha yüksek,

bazılarında ise benzer SUVmax ve SUVmean değerleri elde edilmiştir. Parotis, akciğer, böbrek, adrenal, pankreas gövde kesimi, kalın barsak, kas ve kemik iliğinde ise literatür ile benzer değerler saptanmıştır.

Çalışmamızda, ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC tutulumlarının cinsiyete göre dağılımı, hasta sayısının az olması nedeniyle değerlendirilmemiştir. Daha geniş hasta serileri içeren çalışmalarda cinsiyetin tutulum üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesinin yararlı olacağı düşünülmüştür.

7. ÖZET

⁶⁸Ga-DOTATATE VE ⁶⁸Ga-DOTANOC'UN FİZYOLOJİK BİYODİSTRİBÜSYONUNUN SEMİKANTİTATİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Nöroendokrin Tümörlerin (NET) en önemli özelliği, hücre yüzeylerinde belirgin somatostatin reseptör (SSTR) ekspresyonu yapmalarıdır. Bugüne kadar beş ayrı SSTR alt tipi (SSTR1-5) tanımlanmıştır. ⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC, NET görüntülemeye sıklıkla kullanılan ajanlardır. ⁶⁸Ga-DOTATATE, SSTR2'ye selektif olarak yüksek afinitede bağlanma gösterirken, ⁶⁸Ga-DOTANOC SSTR2, SSTR3 ve SSTR5 olmak üzere daha geniş bir bağlanma profiline sahiptir. Ancak bu görüntüleme ajanlarının tutulumu sadece NET'lere özgü değildir. Hipofiz, adrenal, böbrekler, dalak başta olmak üzere normal organ ve dokularda da çok geniş ve değişken tutulum gösterirler. Literatürde, ⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC'un NET tanı ve tedavi yönetiminde diğer yöntemlere üstünlüğünü gösteren pek çok çalışma olmasına rağmen, fizyolojik tutulumun izlendiği tümör dışı organlardaki biyodistribüsyonu ile ilgili çok az veri bulunmaktadır.

Bu çalışmada, NET tanısı ile ⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/BT görüntüleme yapılan hastalarda; 1)Fizyolojik tutulum alanlarının saptanarak bu alanlardaki tutulumların SUVmax ve SUVmean ($\pm$ SD) gibi semikantitatif parametreler kullanılarak ortalamalarının ($\pm$ SD) ve 2)Değer aralıklarının (min-max) belirlenmesi, 3)Tutulumların çekime alınma süresi (>60 ve ≤ 60 dakika) ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve 4)Elde edilen verilerin literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu amaçla, bölümümüzde ⁶⁸Ga-DOTA işaretli (TATE ve NOC) PET/BT görüntüleme yapılan toplam 40 hastada (23 K, 17 E, ortalama yaş: 52,50 $\pm$ 15,82) fizyolojik tutulum alanları görüntüler üzerinden semikantitatif olarak değerlendirilmiştir. Kırk hastadan 25'ine ⁶⁸Ga-DOTATATE; 15'ine ⁶⁸Ga-DOTANOC ile çekim yapılmıştır. Çalışmamızda, dalak, adrenaller, pankreas baş kesimi, palatin tonsil ve meme dokusu tutulumlarında, ⁶⁸Ga-DOTATATE ve ⁶⁸Ga-DOTANOC grupları arasında SUVmax ve SUVmean değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Lenf nodlarında ise iki grup arasında SUVmean değerleri benzer olarak bulunurken, SUVmax değerleri ⁶⁸Ga-DOTATATE grubunda anlamlı olarak

daha yüksek saptanmıştır. Prostat ve timus için, veri sayısının yetersiz olmasından dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Bunların haricindeki diğer tüm organlarda ^{68}Ga -DOTATATE tutulumları, ^{68}Ga -DOTANOC tutulumlarına oranla SUVmax ve SUVmean değerleri açısından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca mide (fundus-diğer) ve pankreas (baş-gövde-kuyruk) kendi içerisinde bölgelere ayrılarak da değerlendirilmiştir. Buna göre mide fundus kesiminde diğer alanlara göre ve pankreas baş kısmında gövdeye ve kuyruk kısmına göre ^{68}Ga -DOTATATE tutulumları, ^{68}Ga -DOTANOC tutulumlarına oranla SUVmax ve SUVmean değerleri açısından anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sağ ve sol adrenal arasında ise iki ajan açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde ince ve kalın barsak tutulumları açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

İki grup arasındaki tutulumlar çekime alınma süresine göre ($60 <$ ve ≤ 60 dakika) değerlendirildiğinde ise; ^{68}Ga -DOTANOC grubunda palatin tonsil ve mide fundusta SUVmean değerleri 60 dakikadan daha sonra çekime alınan grupta anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunun haricindeki diğer tüm organlarda, ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC grupları arasında süreye göre SUVmax ve SUVmean değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Literatür ile karşılaştırıldığında ise, bizim çalışmamızda hipofiz, karaciğer ve dalakta hem ^{68}Ga -DOTATATE hem de ^{68}Ga -DOTANOC için istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek SUVmax ve SUVmean değerleri bulunmuştur. Pankreas baş kesiminde literatür ile karşılaştırıldığında her iki ajan için de bazılarında daha yüksek, bazılarında ise benzer SUVmax ve SUVmean değerleri elde edilmiştir. Parotis, akciğer, böbrek, adrenal, pankreas gövde kesimi, kalın barsak, kas ve kemik iliğinde ise literatür ile benzer değerler saptanmıştır.

^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC PET/BT, NET görüntülemeye standart bir yöntem haline gelmiştir. Ancak, pek çok organda izlenen fizyolojik tutulumlar, değerlendirme aşamasında sıkıntılara neden olmaktadır. Literatürde, ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC'un NET tanı ve tedavi yönetiminde diğer yöntemlere üstünlüğünü gösteren pek çok çalışma olmasına rağmen, fizyolojik tutulumun izlendiği tümör dışı organlardaki biyodistribüsyonu ile ilgili çok az veri bulunmaktadır. Literatürde, bizim çalışmamız dışında ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC'un biyodistribüsyonunu çok sayıda organda karşılaştıran başka çalışma bulunmamaktadır. Sadece, Kabasakal ve

ark.'nın 20 hastadan oluşan çalışmasında, aynı hasta grubunda ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC'un çoğunluğu tümöral dokular olmak üzere hipofiz, adrenaller, karaciğer, dalak ve tükürük bezleri olmak üzere sınırlı organlarda normal dağılımına bakılmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışma ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC'un normal organlardaki distribüsyon paternini SUVmax ve SUVmean değerlerini kullanarak semikantitatif olarak göstermiştir. Pek çok organda tanımladığımız tutulum paternleri ve tutulum değer aralıklarının belirlenmesinin (SUVmax ve SUVmean), görüntü yorumlamada fizyolojik/tümöral ayrımı açısından katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: ^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -DOTANOC, PET/BT, somatostatin reseptör, biyodistribüsyon

8. ABSTRACT

SEMIQUANTITATIVE ANALYSIS OF PHYSIOLOGICAL BIODISTRIBUTION OF ^{68}Ga -DOTATATE AND ^{68}Ga -DOTANOC

An important common feature of neuroendocrine tumors (NETs) is overexpression of somatostatin receptors (SSTR). Up to now, five different SSTR (SSTR1-5) subtypes have been identified. ^{68}Ga -DOTATATE ve ^{68}Ga -DOTANOC are commonly used agents in NET imaging. While ^{68}Ga -DOTATATE shows a spesific high binding affinity for SSTR2, ^{68}Ga -DOTANOC has a broader SSTR subtype affinity including SSTR2, SSTR3 and SST5. SSTRs not only are confined to NETs, but also are present in a whole range of normal tissues and organs that include the pituitary, the adrenals and the kidneys. Although there has an increasing number of published data which demonstrate the superior role of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{68}Ga -DOTANOC in the staging and management of NETs, little is known about the characteristics of biodistribution in the sites of physiological uptake. In this study, we aimed 1)To map the normal distribution pattern of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{68}Ga -DOTANOC by using SUVmax and SUVmean ($\pm$ SD) parameters, 2)To define a normal distribution range (min-max), 3)To evaluate the relationship between the uptake patterns and the imaging intervals and finally 5)To compare the data with the current literature.

Forty patients (23 females, 17 males, mean age $52,50 \pm 15,82$ years) referred to our department for ^{68}Ga -DOTATATE and ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT imaging were included in the study. Twenty five of 40 patients had undergone ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT imaging, the remaining 15 patients had undergone ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT imaging. In our study, uptake in the spleen, adrenals, pancreatic head, palatine tonsil and breast tissue showed no significantly important difference for SUVmax and SUVmean values between two groups. In the lymph nodes, while SUVmean values were similar for two groups, SUVmax values were detected to be significantly higher in ^{68}Ga -DOTATATE group. We could not perform statistical analysis for prostate and thymus because of the few number of patients. The remaining whole organs showed significantly higher SUVmax and SUVmean values in ^{68}Ga -DOTATATE group than ^{68}Ga -DOTANOC group. Also, we analysed the local distribution pattern for pancreas (head-body-tail) and stomach (fundus-other regions). For both agents, significantly higher uptake was detected in the fundus than other regions of the stomach and also in

the pancreatic head than body and tail of the pancreas. We also evaluated the difference in the uptake of right and left adrenals and small and large bowel, and no statistically important difference was detected.

We also analysed the relationship between imaging intervals (>60 ve ≤ 60 minutes) and uptake patterns for each group. Only in the ^{68}Ga -DOTANOC group, palatine tonsil and fundus of the stomach showed higher SUVmean values when the imaging protocol was started after 60 minutes. Except these, no significantly important difference for SUVmax and SUVmean values were detected between two groups.

When compared with the current literature, we found significantly higher uptake values for the pituitary, the spleen and the liver for both ^{68}Ga -DOTATATE and ^{68}Ga -DOTANOC. For pancreatic head, our data was higher for some of the literature values while for some it was similar. We also found similar uptake values with the literature for parotid gland, lung, kidney, adrenals, pancreatic body, large bowel, muscle and bone marrow for both agents.

^{68}Ga -DOTATATE and ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT are emerging as a standard approach for imaging NET; however there are still diagnostic challenges because of physiological uptake at several organ sites. Although there has been an increasing number of published data which demonstrate the superior role of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{68}Ga -DOTANOC in the staging and management of NETs, little is known about the characteristics of biodistribution in the sites of physiological uptake. Our study is the only one in the literature comparing the biodistribution of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{68}Ga -DOTANOC in a large number of organ sites. Kabasakal et al. has compared the biodistribution of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{68}Ga -DOTANOC in the same group of patients, especially at the tumoral sites and a few physiological sites such as pituitary, adrenal, liver, spleen and salivary glands.

In conclusion, our study demonstrated the biodistribution of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{68}Ga -DOTANOC in normal organs using SUVmax and SUVmean values semiquantitatively and outlines the range of SUVmax and SUVmean for various organs. Knowledge of normal biodistribution pattern and SUV values may contribute to the interpretation of this imaging and to differentiation of physiological and pathological patterns.

Keywords: ^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -DOTANOC, PET/CT, somatostatin receptor, biodistribution.

9. KAYNAKLAR

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, 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: 3063–72.
2. Schaer JC, Waser B, Mengod G, Reubi JC. Somatostatin receptor subtypes sst1, sst2, sst3 and sst5 expression in human pituitary, gastroentero-pancreatic and mammary tumors: comparison of mRNA analysis with receptor autoradiography. *Int J Cancer* 1997; 70: 530–7.
3. Zamora V, Cabanne A, Salanova R, Bestani C, Domenichini E, Marmissolle F, et al. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 220–5.
4. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJ, van Ejick CH, Valkema R, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: R53–73.
5. Srirajkanthan 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-DTPAoctreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 2010; 51: 875–82.
6. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. Ga68-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48: 508–18.
7. Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, Lavie E, Orevi M, Tshori S, et al. 68Ga-DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with 111In-DTPA-octreotide (OctreoScan). *Mol Imaging Biol* 2011; 13: 583–93.
8. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB: The diagnosis and medical management of neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458-511.
9. Oberg K, Astrup L, Eriksson B, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I: general overview. *Acta Oncol* 2004; 43: 617-25.
10. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. 2nd ed. Heidelberg: World Health Organization 2000.
11. Lamberts SW, Hofland LJ, Nobels FR. Neuroendocrine tumor markers. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 309–39.
12. Calender A. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62: 3-18.
13. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M&Modlin IM. The epidemiology of gasrtoenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2011; 40: 1-18, vii (doi:10.1016/j.ecl.2010.12.005).

14. Frilling A, Akerstrom G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape; *Endocrine-Related Cancer* 2012; 19: 163–85.
15. Modlin IM. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, pages 61–72, Copyright (2008), with permission from Elsevier.
16. Mougey AM, Adler DG. Neuroendocrine tumors: Review and clinical update. *Hospital Physician* 2007; 51: 12-20.
17. Schnirer I, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid: A Comprehensive Review. *Acta Oncologica* 2003; 42: 672-92.
18. Klöppel G, Heitz PU, Capella C. The spectrum and classification of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *Curr Diag. Pathol* 1995; 2: 10-4.
19. Rindi G, Capella C, Solcia E. Introduction to a revised clinicopathological classification of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Q J Nucl Med* 2000; 44(1): 13e21.
20. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV& Kidd M. Chromogranin A-biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Annals of Surgical Oncology* 2010; 17: 2427-43. (doi:10.1245/s10434-010-1006-3.
21. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH & Theise ND (Eds). *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, 4th edn. World Health Organization Press: Geneva, Switzerland 2010.
22. Arnold R 2001. Diagnosis and management of neuroendocrine tumors. *Oncologist*. 2011 May; 16(5): 602–613. Published online 2011 April 5. doi:10.1634/theoncologist 2011-0002.
23. Miller LJ. Gastrointestinal hormones and receptors. T.Yamada (Ed.). *Textbook of Gastroenterology* 2003; 4: 48. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
24. Çakaloğlu Y. GEP NET Klinik yaklaşım-Gastroenteroloji. Y. Çakaloğlu (Ed) *Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler* 2006; 17-26.
25. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer* 2011; 18: 1–16.
26. Heitz PU, Komminoth P, Perren A, Klimstra DS, Dayal Y, Bordi C, et al. Pancreatic endocrine tumours: introduction. In *Pathology and Genetics: Tumours of Endocrine Organs*. WHO Classification of Tumors 2004; 177–82. Eds RA DeLellis, RV Lloyd, PU Heitz & C Eng. Lyon: IARC Press.
27. Rindi G, Kloppel G, Ahlman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv* 2006; 449: 395–401. doi:10.1007/s00428-006-0250-1

28. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, Komminoth P, Koerner M, Lopes J, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv* 2007; 451: 757–62. doi:10.1007/s00428-007-0452-1
29. Kloppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicole AM, Nilsson O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 162–6. doi:10.1159/000182196.
30. Sobin LH, Gospodarowicz MK & Wittekind C. UICC: TNM classification of malignant tumours, 7th edn. Oxford, UK: Wiley-Blackwell.
31. Kloppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P & Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Archiv* 2010; 456; 595–7. doi:10.1007/s00428-010-0924-6
32. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Kloppel G, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In WHO Classification of Tumours of the Digestive System 2010; 13–4. Eds FT Bosman, F Carneiro, RH Hruban & N Theise. Lyon: IARC Press.
33. Yıldız Ö, Özgüroğlu M. Carcinoid Tumors. Ş. Yalçın (Ed.). *Neuroendocrine Tumors of Gastroenteropancreatic System* 2006; 117-35.
34. Kloppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 1996; 69: 69-74.
35. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three types of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: A clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994-1006.
36. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995; 56: 455-62.
37. Hamilton SR, Aaltonen LA (Ed.). WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Pres 2000.
38. Kloppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology* 2005; 19: 507-17.
39. Kapran Y, Dizdaroğlu F. Gastroenteropankreatik Endokrin Tümörlerin Patolojisi. Y. Çakaloğlu (Ed.). *Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler* 2006; 31-48.
40. Metz DC. Diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Seminars in Gastrointestinal Disease* 1995; 6: 67-78.

41. Gibril F, Chen YJ, Schrump DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1066–81.
42. Bertino EM, Confer PD, Colonna JE, Ross P, Otterson GA. Pulmonary neuroendocrine/carcinoid tumors: a review article. *Cancer* 2009; 115(19): 4434-41.
43. Fink G, Krelbaum T, Yellin A. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001; 119(6): 1647e1651.
44. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8): 4955e4962.
45. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 88: 1139–48.
46. Lairmore TC, Wells SA Jr. Medullary carcinoma of the thyroid: current diagnosis and management. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 92-9.
47. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36(3): 228-47.
48. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study group on adrenal tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-44.
49. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134: 315-20.
50. Schlaghecke R, Kreuzpaintner G, Burring KF, Juli E & Kley HK. Cushing's syndrome due to ACTH-production of an ovarian carcinoid. *Klinische Wochenschrift* 1990; 67: 640–4.
51. Vergani D, Massironi L, Lombardi F & Fiorentini C. Carcinoid heart disease from ovarian primary presenting with acute pericarditis and biventricular failure. *Heart* 1998; 80: 623–6.
52. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: De Vita VT (ed). *Cancer: Principles and Practise of Oncology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2001; 2537-60.
53. Louwerens JK, Schaberg A, Bosman FT. Neuroendocrine cells in mucinous tumours of the ovary. *Histopathology* 1983; 7: 389-98.
54. Moller LN, Stidsen CE, Hartmann B, Holst JJ. Somatostatin receptors. *Biochimica et Biophysica Acta* 2//3; 1616: 1–84.
55. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *The New England Journal of Medicine* 1996; 334: 246–54.

56. Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Mäcke HR. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(3): 273-82.
57. Wild D, Schmitt JS, Ginj M, Mäcke HR, Bernard BF, Krenning E, et al. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003; 30: 10.
58. Hofland LJ, Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 28–47.
59. Schonbrunn A. Selective agonism in somatostatin receptor signaling and regulation. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2008; 286: 35–9.
60. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Frontiers in Neuroendocrinology* 1999; 20: 157–98.
61. Virgolini I, Szilvasi I, Kurtaran A, Angelberger P, Raderer M, Havlik E, et al. Indium-111-DOTA-lanreotide: biodistribution, safety and radiation absorbed dose in tumor patients. *J Nucl Med* 1998; 39: 1928–36.
62. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocr Rev* 1995; 16: 427–42.
63. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(7): 836-46.
64. Boy C, Heusner TA, Poeppel TD, Bischofs AR, Unger N, Jentzen W, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1–sst5) expression in normal human tissue: correlation of sst2 mRNA and SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1224–36, DOI 10.1007/s00259-011-1760-x.
65. De Martino MC, Hofland LJ, Lamberts SWJ. Somatostatin and somatostatin receptors: from basic concepts to clinical applications. L. Martini (Eds.) *Progress in Brain Research*, Vol. 182 ISSN: 0079-6123 Copyright _ 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.
66. Low MJ. The somatostatin neuroendocrine system: physiology and clinical relevance in gastrointestinal and pancreatic disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 18(4): 607–22, doi:10.1016/j.beem.2004.08.005.
67. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10): 2004-10. doi: 10.1007/s00259-010-1512-3.
68. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Korbonits M. The role of somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumours. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2008; 286: 238–50.

69. Volante M, Rosas R, Allia E, Granata R, Baragli A, Muccioli G. Somatostatin, cortistatin and their receptors in tumours. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2008; 286: 219–29.
70. Jean Claude R. Peptide Receptors as Molecular Targets for Cancer Diagnosis and Therapy. *Endocrine Reviews* 24(4): 389–427 Printed in USA. Copyright© 2003 by The Endocrine Society doi: 10.1210/er.2002-0007.
71. Dalm VA, Hofland LJ, Lamberts SW. Future clinical prospects in somatostatin/ cortistatin/ somatostatin receptor field. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2008; 286: 262–77.
72. Kuyumcu S, Ozkan ZG, Sanli Y, Yilmaz E, Mudun A, Adalet I, Unal S. Physiological and tumoral uptake of 68Ga-DOTATATE: standardized uptake values and challenges in interpretation, *Ann Nucl Med* DOI 10.1007/s12149-013-0718-4.
73. Virgolini I. Mack Forster Award Lecture. Receptor nuclear medicine: Vasointestinal peptide and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosis and treatment of tumour patients. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 793-800.
74. Vallabhajosula S, Moyer BR, Lister-James J. Preclinical evaluation of technetium-99m-labeled somatostatin receptor-binding peptides. *J Nucl Med* 1996; 37: 1016-22.
75. Banks WA, Schally AV, Barrera CM. Permeability of the murine blood brain barrier to some octapeptide analogues of somatostatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 10: 431-8.
76. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D. 68Ga-Dota-Tyr3-Octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48: 508-18.
77. Binderup T, Knigge U, Loft A. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2010; 51(5): 704e712. MIBG 33/68
78. Krauzs Y, Israel O. Single photon emission computed tomography/computed tomography in endocrinology. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 267-74.
79. Belhocine T, Foidart J, Rigo P. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 727-34.
80. Koopmans KP, Neels ON, Kema IP. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71: 199-213. doi:10.1016/j.critrevonc.2009.02.009.
81. Neels OC, Koopmans KP, Jager PL. Manipulation of [11C]-5-hydroxytryptophan and 6-[18F]fluoro-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine accumulation in neuroendocrine tumor cells. *Cancer Res* 2008; 68: 7183-90. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-0095.

82. Montravers F, Grahek D, Kerrou K. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med* 2006; 47:1455-1462. doi: 47/9/1455 [pii].
83. Ambrosini V, Tomassetti P, Rubello D. Role of 18F-dopa PET/CT imaging in the management of patients with 111In-pentetreotide negative GEP tumours. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 473-7. doi:10.1097/MNM.0b013e328182d606.
84. Orlefors H, Sundin A, Garske U. Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3392-400. doi:10.1210/jc.2004-1938.
85. Yamamoto S, Hellman P, Wassberg C, Sundin A. 11C-hydroxyephedrine positron emission tomography imaging of pheochromocytoma: a single center experience over 11 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(7): 2423-32. doi: 10.1210/jc.2011-3342. Epub 2012 May 4.
86. 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): 52–60, DOI 10.1007/s00259-011-1989-4.
87. Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, Fanti S, Labate AM, Santini D, et al. Standardized uptake values of (68)Ga-DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51(3): 353–9.
88. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Mäcke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol* 2003; 5(1): 42–8.
89. Pettinato C, Sarnelli A, Di Donna M, Civollani S, Nanni C, Montini G, et al. 68Ga-DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(1): 72–9.
90. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Campana D, Montini G, Rubello D, et al. Comparison between [68Ga]DOTA-NOC and [18F]DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(8): 1431–8.
91. Fanti S, Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Montini G, Allegri V, et al. Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of [68Ga]DOTA-NOC PET. *Biomed Pharmacother.* 2008; 62(10): 667–71.
92. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(1): 67–77.

93. Antunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(7): 982–93.
94. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP. [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate: comparison with [¹¹¹In-DTPA0] octreotide in patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2001; 28: 1319–25.
95. Kuyumcu S, Adalet I, Sanli Y, Turkmen C, Ozkan ZG, Yilmazbayhan D. Somatostatin receptor scintigraphy with (111)In-octreotide in pulmonary carcinoid tumors correlated with pathological and (18)FDG PET/CT findings. *Ann Nucl Med* 2012; 26(9): 689–97.
96. Kimura N, Tomizawa S, Arai KN, Kimura N. Chronic treatment with estrogen up-regulates expression of sst2 messenger ribonucleic acid (mRNA) but down-regulates expression of sst5 mRNA in rat pituitaries. *Endocrinology* 1998; 139: 1573–80.
97. Kunikowska J, Królicki L, Pawlak D, Zerizer I, Mikołajczak R. Semiquantitative analysis and characterization of physiological biodistribution of (68)Ga-DOTA-TATE PET/CT. *Clin Nucl Med* 2012; 37(11): 1052-7. doi: 10.1097/RLU.0b013e31825b2555.
98. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Decristoforo C, Araman A, Ozsoy Y, Uslu I, Kanmaz B. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(8): 1271-7. doi: 10.1007/s00259-012-2123-y. Epub 2012 Apr 20.
99. Prasad V, Baum RP. Biodistribution of the Ga-68 labeled somatostatin analogue DOTA-NOC in patients with neuroendocrine tumors: characterization of uptake in normal organs and tumor lesions. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54(1): 61-7.
100. Reynaert H, Rombouts K, Vandermonde A, Urbain D, Kumar U, Bioulac-Sage P, et al. Expression of somatostatin receptors in normal and cirrhotic human liver and in hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004; 53: 1180–9.
101. Reubi JC, Zimmermann A, Jonas S, Waser B, Neuhaus P, Laederach U, et al. Regulatory peptide receptors in human hepatocellular carcinomas. *Gut* 1999; 45: 766–74.
102. Reubi JC, Kappeler A, Waser B, Schonbrunn A, Laissue J. Immunohistochemical localization of somatostatin receptor sst2A in human pancreatic islets. *J Clin Endocrinology Metab* 1998; 83: 3746–9.
103. Wang X, Zielinski MC, Misawa R, Wen P, Wang TY, Wang CZ, et al. Quantitative analysis of pancreatic polypeptide cell distribution in the human pancreas. *PLoS One* 2013; 8(1): e55501.
104. Singh A, Hart JL, Khan S. Clinical significance of adrenal uptake with ⁶⁸Ga-DOTA-octreotate PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 192.
105. Reubi JC, Horisberger U, Studer UE, Waser B, Laissue JA. Human kidney as target for somatostatin: high affinity receptors in tubules and vasa recta. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1323–8.

106. Gugger M, Waser B, Kappeler A, Schonbrunn A, Reubi JC. Cellular detection of sst2A receptors in human gastrointestinal tissue. *Gut* 2004; 53: 1431–6.
107. Shastry M, Kayani I, Wild D, Caplin M, Visvikis D, Gacinovic S, et al. Distribution pattern of ⁶⁸Ga-DOTATATE in disease-free patients. *Nucl Med Commun* 2010; 31(12): 1025-32. doi: 10.1097/MNM.0b013e32833f635e.
108. Reubi JC, Horisberger U, Waser B, Gebbers JO, Laissue J. Preferential location of somatostatin receptors in germinal centers of human gut lymphoid tissue. *Gastroenterology* 1992; 103: 1207–14.
109. Gugger M, Waser B, Kappeler A, Schonbrunn A, Reubi JC. Immunohistochemical localization of somatostatin receptor sst2A in human gut and lung tissue: possible implications for physiology and carcinogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1014: 132–6.
110. Reubi JC, Waser B, Horisberger U, Krenning E, Lamberts SW, Gebbers JO, et al. In vitro autoradiographic and in vivo scintigraphic localization of somatostatin receptors in human lymphatic tissue. *Blood* 1993; 82: 2143–51.
111. Druckenthaner M, Schwarzer C, Ensinger C, Gabriel M, Prommegger R, Riccabona G, et al. Evidence for somatostatin receptor 2 in thyroid tissue. *Regul Pept* 2007; 138: 32–9.
112. Reubi JC, Horisberger U, Kappeler A, Laissue JA. Localization of receptors for vasoactive intestinal peptide, somatostatin, and substance P in distinct compartments of human lymphoid organs. *Blood* 1998; 92: 191–7.
113. Oomen SP, Hofland LJ, Van Hagen PM, Lamberts SW, Touw IP. Somatostatin receptors in the haematopoietic system. *Eur J Endocrinol* 2000; 143 (Suppl 1): 9–14.