

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Jelena M. Petrović

PROCENA VREDNOSTI NUKLEARNO-  
MEDICINSKIH METODA ZASNOVANIH NA PRIMENI  
GAMA I POZITRONSKIH EMITERA U DETEKCIJI I  
PRAĆENJU NEUROENDOKRINIH TUMORA

Doktorska disertacija

Beograd, 2021.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Jelena M. Petrović

VALUE ASSESSMENT OF NUCLEAR MEDICINE  
METHODS BASED ON THE APPLICATION OF GAMMA  
AND POSITRON EMITTERS IN THE DETECTION AND  
FOLLOW UP OF NEUROENDOCRINE TUMORS

Doctoral dissertation

Belgrade, 2021.

**Mentor: Prof. dr Dragana Šobić Šaranović**, specijalista nuklearne medicine, subspecijalista onkologije, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

**Mentor: Prof. dr Đuro Macut**, specijalista interne medicine, subspecijalista endokrinologije, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

**Komisija za odbranu doktorske disertacije:**

1. **Prof. dr Nebojša Petrović**, specijalista nuklearne medicine, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. **Dr sci. Sanja Vraneš-Đurić**, naučni savetnik, Institut za nuklearne nauke „Vinča“, Univerzitet u Beogradu
3. **Doc. dr Branislava Radović**, specijalista nuklearne medicine, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

*Zahvaljujem se mentorima ove doktorske disertacije, prof. dr Dragani Šobić Šaranović i prof. dr Đuri Macutu, na velikoj pomoći, savetima i podršci u sprovođenju istraživanja, kao i tokom izrade doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se članovima komisije, prof. dr Nebojši Petroviću, dr sci. Sanji Vraneš-Đurić i doc. dr Branislavi Radović na korisnim komentarima i sugestijama tokom pisanja doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se dr Aidi Afgan koja me je svojom nesebičnošću, šarmom i vedrinom uvela u svet nuklearne endokrinologije i učinila da ga zavolim.*

*Zahvaljujem se doc. dr Zoranu Bukumiriću na statističkoj obradi podataka i izvanrednoj saradnji.*

*Zahvaljujem se svim kolegama i saradnicima iz Centra za nuklearnu medicinu, a posebno onima koji se bave nuklearnom endokrinologijom, gastroenterologijom, pozitronskom emisionom tomografijom, radiofizikom i radiohemijom, bez čijeg posvećenog svakodnevnog rada izrada ove doktorske disertacije ne bi bila moguća.*

*Zahvaljujem se i svim kolegama sa Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma koji su doprineli sumiranju rezultata u izradi ove disertacije.*

## Procena vrednosti nuklearno-medicinskih metoda zasnovanih na primeni gama i pozitronskih emitera u detekciji i praćenju neuroendokrinih tumora

### SAŽETAK

**Uvod:** Neuroendokrini tumori (NET), ili neuroendokrine neoplazme (NEN), su veoma retki. Za dijagnozu i praćenje ovih tumora koriste se radiološke metode kao što su multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT), magnetna rezonanca (MR), ultrazvuk (UZ) kao i endoskopija. Metode nuklearne medicine koriste funkcionalne sposobnosti NET ćelije, vizualizuju celo telo i mogu lokalizovati i udaljene metastaze u cilju određivanja stadijuma bolesti i praćenja efekta lečenja. Snimanje se može obaviti pomoću gama kamere (SPECT, SPECT/CT) ili pozitronskom emisionom tomografijom sa kompjuterizovanom tomografijom (PET/CT). Ciljevi ovog istraživanja bili su: utvrđivanje funkcionalne karakteristike NET primenom radiofarmaka obeleženih gama emiterima tehnecijumom i jodom ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) sa semikvantitativnom analizom, utvrđivanje funkcionalnih karakteristika NET primenom radiofarmaka, obeleženih pomoću pozitronskih emitera (fluor-18,  $^{18}\text{F}$ ) sa semikvantitativnom analizom, utvrđivanje korelacije između funkcionalnih karakteristika NET dobijenih primenom gama emitera sa onima dobijenih primenom pozitronskih emitera i poređenje nalaza nuklearne medicine i drugih konvencionalnih vizualizacionih metoda u detekciji i određivanju stepena raširenosti bolesti.

**Pacijenti:** Kriterijume za uključivanje u studiju su ispunjavali svi pacijenti sa patohistološkom i imunohistohemijskom verifikacijom NET, rezultatima laboratorijskih analiza i kompletnom obradom radiološkim (morfološkim) metodama (UZ, MDCT, MR). Referentni standard za aktivnu bolest bila je patohistološka potvrda tumorskog tkiva posle operacije, biopsije kao i kliničko praćenje bolesnika. *Scintigrafija somatostatinskih receptora* pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -tektrotida ( $^{99m}\text{Tc}$ -TCT) urađena je kod pacijenata sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze neuroendokrinih neoplazmi (NEN) ileocekalnog regiona i apendiksa u 51 pacijenta sa medijanom praćenja od 18 meseci. *Scintigrafija somatostatinskih receptora* urađena je i kod pacijenata sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze NEN pankreasa u 80 pacijenta sa medijanom praćenja od 14 meseci. *Scintigrafija pozitronskim (i gama) emiterima* urađena je kod pacijenata operisanih od medularnog karcinoma štitaste žlezde sa sumnjom na recidiv ili metastaze. Ovo,  $^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT ispitivanje izvršeno je kod 57 pacijenata sa medijanom praćenja od 20 meseci. Pored  $^{18}\text{F}$ - FDG

PET/CT ispitivanja, kod 23 pacijenta operisanih od medularnog karcinoma štitaste žlezde je urađena scintigrafija pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -petovalentne dimerkatosukcinilne kiseline (V-DMSA), kod 23 pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT i kod 8 scintigrafija pomoću  $^{123}\text{I}$ -metajodobenzilganidina (MIBG). Procena dijagnostičke i prognostičke vrednosti primene pozitronskih i gama emitera u dijagnostici NET, pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT i  $^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT urađena je kod 90 pacijenata sa medijanom praćenja od 15 meseci, kao i njihovo poređenje sa rezultatima radioloških metoda.

**Metode:** Snimanje celog tela, snimanje kompjuterizovanom tomografijom pojedinačnim fotonima (SPECT) i ukoliko je potrebno, ciljani snimci pojedinih delova tela urađeni su pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-DMSA,  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT i  $^{123}\text{I}$ -MIBG, ECAM gama kamerom i računarom (ESOFT).  $^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT ispitivanje je rađeno na 64-slajsnom PET/CT skeneru (Biograph, TruePoint64, Siemens Medical Solutions Inc. USA), dok su CT, PET i PET/CT snimci sa i bez korekcije na atenuaciju obrađivani na radnoj stanici Syngo Multimodality (Siemens AG).

**Rezultati:** Rezultati scintigrafije somatostatinskih receptora u dijagnostici NEN ileocekalnog regiona i apendiksa bili su sledeći: 29 TP, 16 TN, 2 FP i 4 FN. Osetljivost je bila 87,9%, specifičnost 88,9%, pozitivna prediktivna vrednost (PPV) 93,6%, negativna prediktivna vrednost (NPV) 80,0%, a tačnost 88,2%. Scintigrafija somatostatinskih receptora u dijagnostici NEN pankreasa potvrdila je 50 TP nalaza, 20 TN, 6 FP i 4 FN. Senzitivnost metode je bila 92,6%, specifičnost 76,9%, PPV 89,3%, NPV 83,3% i tačnost 87,5%. Rezultati  $^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT nalaza kod bolesnika sa medularnim karcinomima štitaste žlezde, pokazali su da je od 57 pacijenata, 25 imalo pozitivne nalaze (TP), 24 TN, 5 FP i 3 FN. Senzitivnost metode bila je 89,3%, specifičnost 82,8%, PPV 83,3%, NPV 88,9% i tačnost 86,0%. Kod ovih pacijenata scintigrafija pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA, dokazala je 4 TP, 11 TN, 2 FP i 6 FN nalaza, ispitivanje pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT potvrdilo je 10 TP, 8 TN, 1 FP i 4 FN nalaza, a scintigrafija pomoću  $^{123}\text{I}$ -MIBG dokazala je 2 TP, 2 TN, 1 FP i 3 FN nalaza. Od 90 ispitanih bolesnika sa različitim NET, pomoću gama i pozitronskih emitera, nalaz  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT scintigrafije bio je TP u 56 pacijenata, TN u 19, FP u 4, FN u 11. Senzitivnost metode bila je 83,6%, specifičnost 82,6% i tačnost 83,3%. Korelacija između Ki67 i Kreningovog skora nije pronađena kod pacijenata sa pozitivnim  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT scintigrafskim nalazima ( $\rho = 0,169$ ,  $p = 0,318$ ). Gradus tumora nije značajno korelirao sa Krenigovim skorom ( $p = 0,339$ ). Srednje vreme preživljavanja bez progresije bolesti (*progression free survival*, PFS) je bilo značajno niže kod pacijenata sa višim Krenigovim skorom ( $b=0,419$ ;  $p<0,001$ ). Nalazi  $^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT ispitivanja bili su TP u 69 pacijenata, TN kod 10, FP kod 5, a FN kod 6. Senzitivnost

metode bila je 92,0%, specifičnost 66,7% i tačnost 87,8%. Utvrđena je značajna pozitivna korelacija između Ki67 i SUVmax u pozitivnim  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT nalazima ( $\rho = 0,417$ ;  $p = 0,004$ ), odnosno, vrednosti SUVmax su se povećavale sa procentom Ki67. Gradus tumora nije značajno korelirao sa SUVmax ( $p = 0,012$ ). PFS je bilo značajno niže kod pacijenata sa višim SUVmax vrednostima ( $b=0,082$ ;  $p<0,001$ ). *Senzitivnost radioloških metoda* MDCT/MR je bila diskretno niža (90,9%) u odnosu na  $^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT a znatno viša u odnosu na scintigrafiju  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT. Nasuprot ovome, specifičnost scintigrafije  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT je bila najviša, znatno niža za  $^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT, a najniža za morfološke metode (30,8%). Sveukupna tačnost je bila slična, nešto viša kod  $^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT ispitivanja u odnosu na  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT scintigrafiju i MDCT/MR (82,2%).

**Zaključak:**  $^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT je pokazao bolje dijagnostičke mogućnosti u otkrivanju metastaza/recidiva medularnog karcinoma štitaste žlezde u odnosu na metode zasnovane na primeni gama emitera. Može se koristiti samostalno ili u kombinaciji sa drugim metodama ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT,  $^{123}\text{I}$ -MIBG), posebno radi rasvetljavanja FP i FN nalaza ili u ispitivanju mogućnosti primene radionuklidne terapije pomoću radioobeleženog MIBG ili analoga somatostatina. Prednost ima i u slučajevima kada drugi radiofarmaci sa pozitronskom emisijom nisu dostupni ( $^{18}\text{F}$ -F-DOPA i  $^{68}\text{Ga}$ -obeleženi analozi somatostatina). Scintigrafija somatostatinskih receptora je korisna u otkrivanju primarnih NET-ova različitih lokalizacija kao i regionalnih ili udaljenih metastaza.  $^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT ima prednost u detekciji slabije diferentovanih tumora. S obzirom da se viši Krenningov skor i SUVmax mogu smatrati prediktorima razvoja bolesti, ove metode se mogu koristiti u praćenju pacijenata sa NET-om na različitim terapijama, uključujući analoge somatostatina, radionuklidnu terapiju ili sistemsku hemoterapiju. Takođe je dokazana njihova komplementarnost sa radiološkim metodama. Svaka od ovih metoda zaslužuje svoje mesto u dijagnostičkom algoritmu. Razvoj novih radiofarmaka za detekciju, radio-vođene operacije i radionuklidnu terapiju neuroendokrinih tumora bi mogao da doprinese boljem preživljavanju i kvalitetu života ovih bolesnika.

**Ključne reči:** radiofarmak, gama kamera, pozitronska emisiona tomografija, SPECT, SPECT/CT, PET/CT, neuroendokrini tumori, nuklearna energija, medicina

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Radiologija i nuklearna medicina

## Value assessment of nuclear medicine methods based on the application of gamma and positron emitters in the detection and follow up of neuroendocrine tumors

### ABSTRACT

**Introduction:** Neuroendocrine tumors (NETs), or neuroendocrine neoplasms (NEN), are very rare. For the diagnosis and follow-up of these tumors, various radiological methods are used such as multidetector computed tomography (MDCT), magnetic resonance imaging (MR), ultrasound (US), as well as endoscopy. Nuclear medicine methods exploit NET unique properties, enable whole body examination, staging, selection of patients for peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) and treatment monitoring as well. Imaging can be performed with gamma camera (SPECT, SPECT/CT) or positron emission tomography with computed tomography (PET/CT). The objectives of this study were as follows: to determine the functional characteristics of NET using radiopharmaceuticals labeled with gamma emitters technetium and iodine ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) with semiquantitative analysis, to determine the functional characteristics of NET using radiopharmaceuticals labeled with positron emitters ( $^{18}\text{F}$ ) with semiquantitative analysis, determining the correlation between the functional characteristics of NET obtained using gamma emitters with those obtained using positron emitters, as well as comparison with the results of other imaging methods in detecting and determining the prevalence of the disease.

**Patients:** Criteria for inclusion in the study were all patients with pathohistological and immunohistochemical verification of NET, the results of laboratory analyses and complete investigation with radiological (morphological) methods (US, MDCT and MR). The reference standards for active disease were pathohistology confirmation of NET after surgery, biopsy, as well as clinical follow-up. *Somatostatin receptor scintigraphy* with  $^{99m}\text{Tc}$ -tektrotyd ( $^{99m}\text{Tc}$ -TCT) was performed in the patients with suspected primary tumor, recurrence or metastasis of the neuroendocrine neoplasm (NEN) of ileocecal region and appendix in 51 patients, with a median follow-up of 18 months. *Somatostatin receptor scintigraphy* was also performed in patients with suspected primary tumor, recurrence, or metastasis of pancreatic NEN in 80 patients, with a median follow-up of 14 months. *Positron (and gamma) emitter scintigraphy* was performed in patients after surgery for medullary thyroid cancer with suspected recurrence or metastasis. The  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT study was performed in 57 patients, with a follow-up median of 20 months. In



addition to the  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT investigation, 23 patients operated on for medullary thyroid cancer underwent  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA scintigraphy, 23 somatostatin receptor scintigraphy with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT, and 8 of them  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy. *Diagnostic and prognostic value of investigations with positron and gamma emitting radiopharmaceuticals* (somatostatin receptor scintigraphy and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT) were determined in 90 patients, with a median follow-up of 15 months and these results were compared to the *results obtained by the radiological methods*.

**Methods:** Whole body imaging, single photon computed tomography (SPECT) imaging and, if necessary, spot views of the selected regions were performed with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT, and  $^{123}\text{I}$ -MIBG using an ECAM gamma camera and computer (ESOFT).  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT investigation was performed with a 64-slice PET/CT scanner (Biograph, TruePoint64, Siemens Medical Solutions Inc. USA), and CT, PET and PET/CT scans with and without attenuation correction were processed on a Syngo Multimodality workstation (Siemens AG).

**Results:** The results of *somatostatin receptor scintigraphy in the diagnosis of NEN of ileocecal region and appendix* were as follows: 29 true positive (TP), 16 true negative (TN), 2 false positive (FP) and 4 false negative (FN) findings. Sensitivity was 87.9%, specificity 88.9%, positive predictive value (PPV) 93.6%, negative predictive value (NPV) 80.0%, and accuracy 88.2%. *Scintigraphy of somatostatin receptors in the diagnosis of pancreatic NEN* showed 50 TP findings, 20 TN, 6 FP and 4 FN. The sensitivity of the method was 92.6%, specificity 76.9%, PPV 89.3%, NPV 83.3% and accuracy 87.5%. The results of  *$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT findings in patients with medullary thyroid carcinomas* showed that out of 57 patients, 25 had TP, 24 TN, 5 FP and 3 FN findings. The sensitivity of the method was 89.3%, specificity 82.8%, PPV 83.3%, NPV 88.9% and accuracy 86.0%. In these patients, scintigraphy with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA, proved 4 TP, 11 TN, 2FP and 6 FN findings,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT scintigraphy confirmed 10 TP, 8 TN, 1 FP and 4 FN, while scintigraphy with  $^{123}\text{I}$ -MIBG confirmed 2 TP, 2 TN, 1 FP and 3 FN findings. *Out of 90 patients with various NETs*, TP  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT findings had 56 patients, TN 19, FP 4, FN 11, while diagnostic sensitivity was 83.6%, specificity 82.6% and accuracy 83.3%. In the patients with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT positive scintigraphic findings, significant correlation between Ki67 and Krenning score was not found ( $\rho = 0.169$ ,  $p = 0.318$ ) as well as between tumor grade and Krenning score ( $p = 0.339$ ). Mean progression free survival was significantly lower in the patients with higher Krenning score ( $b=0.419$ ;  $p<0.001$ ). Investigation with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT was TP in 69 patients, TN in 10, FP in 5 and FN in 6 patients with sensitivity of 92.0%, specificity 66.7% and accuracy 87.8%. Significant

positive correlation was confirmed between Ki67 and SUVmax in positive  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT findings ( $\rho = 0.417$ ;  $p = 0.004$ ). However, there was no significant correlation between tumor grade and SUVmax ( $p = 0.012$ ). Mean progression free survival was significantly lower in the patients with higher SUVmax values ( $b=0.082$ ;  $p<0.001$ ). The sensitivity of *radiological MDCT/MR methods* was slightly lower (90.9%) compared to  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, and significantly higher compared to  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT scintigraphy. On the contrary, specificity of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT scintigraphy was the highest, lower for  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and the lowest for morphological methods (30.8%). The overall accuracy was very similar, the highest for  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, lower for  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT scintigraphy and the lowest for MDCT/MR (82.2%).

**Conclusion:**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT has shown better diagnostic capabilities in detecting metastases/recurrences of medullary thyroid cancer and is superior to gamma emitter-based methods. It can be used alone or in combination with other methods of nuclear medicine ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT,  $^{123}\text{I}$ -MIBG), especially for clarifying FP and FN findings or in examining the possibility of using radionuclide therapy with radiolabeled MIBG or somatostatin analogues, especially in cases when other positron-emitting radiopharmaceuticals are not available ( $^{18}\text{F}$ -DOPA and  $^{68}\text{Ga}$ -somatostatin analogues). Somatostatin receptor scintigraphy is a useful technique in detecting primary NETs of different localizations as well as regional or distant metastases.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT has advantage in detection of low-differentiated tumors. Considering the fact that higher Krenning scores and SUVmax can be considered as predictors of disease development, these two methods can be useful in the follow up follow-up during various therapies, including somatostatin analogues, peptide-receptor radionuclide therapy or even systemic chemotherapy. They can also be used complementary to radiological methods. Each of the methods should have its own place in the diagnostic algorithm. Development of new radiopharmaceuticals for the detection of NET, radio-guided operations and radionuclide therapy could contribute to better life quality and survival of these patients.

**Key words:** radiopharmaceutical, gamma camera, positron emission tomography, SPECT, SPECT/CT, PET/CT, neuroendocrine tumors, nuclear energy, medicine

Scientific field: Medicine

Narrow scientific field: Radiology and nuclear medicine

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Principi vizualizacije neuroendokrinih tumora metodama nuklearne medicine.....	2
1.2 Vizualizacioni uređaji u nuklearnoj medicini.....	3
1.3 Scintigrafija somatostatinskih receptora.....	4
1.4 Pozitronska emisiona tomografija somatostatinskih receptora.....	6
1.5 Pozitronska emisiona tomografija obeleženom fluordeoksiglukozom.....	7
1.6 Scintigrafija i pozitronska emisiona tomografija obeleženim metajodobenzilguanidinom .....	8
1.7 Scintigrafija obeleženom petovalentnom dimerkaptosukcinilnom kiselinom.....	9
1.8 Pozitronska emisiona tomografija obeleženim dihidroksifenilalaninom i dihidroksifeniletilaminom .....	10
1.9 Scintigrafija i pozitronska emisiona tomografija drugih peptidnih receptora .....	10
1.10 Radiovođena hirurgija neuroendokrinih tumora.....	11
1.11 Primena kombinovanih metoda nuklearne medicine za otkrivanje neuroendokrinih tumora.....	11
1.12 Radionuklidna terapija.....	12
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	13
3. MATERIJAL I METODE.....	14
3.1 Ispitanici.....	14
3.1.1 Scintigrafija somatostatinskih receptora kod pacijenata sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze neuroendokrinih neoplazmi ileocekalnog regiona i apendiksa.....	14
3.1.2 Scintigrafija somatostatinskih receptora kod pacijenata sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze neuroendokrinih neoplazmi pankreasa .....	15
3.1.3 Scintigrafija pozitronskim i gama emiterima kod pacijenata operisanih od medularnog karcinoma štitaste žlezde sa sumnjom na recidiv ili metastaze.....	15
3.1.4 Scintigrafija somatostatinskih receptora i pozitronska emisiona tomografija u kohorti različitih neuroendokrinih tumora.....	15

3.1.5	Morfološke dijagnostičke metode u kohorti različitih neuroendokrinih tumora.....	16
3.2	Metodologija radionuklidnih ispitivanja .....	17
3.2.1	Metode zasnovane na primeni gama emitera .....	17
3.2.2	Metode zasnovane na primeni pozitronskih emitera.....	18
3.3	Statističke metode.....	19
4.	REZULTATI .....	20
4.1	Rezultati scintigrafije somatostatinskih receptora kod pacijenata sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze neuroendokrinih neoplazmi ileocekalnog regiona i apendiksa.....	20
4.2	Rezultati scintigrafije somatostatinskih receptora kod pacijenata sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze neuroendokrinih neoplazmi pankreasa.....	23
4.3	Rezultati primene pozitronskih i gama emitera kod pacijenata operisanih od medularnog karcinoma štitaste žlezde sa sumnjom na recidiv ili metastaze.....	29
4.4	Dijagnostička i prognostička vrednost rezultata scintigrafije somatostatinskih receptora i pozitronske emisije tomografije u kohorti različitih neuroendokrinih tumora.....	36
4.5	Rezultati primene morfoloških dijagnostičkih metoda u kohorti različitih neuroendokrinih tumora.....	41
5.	DISKUSIJA.....	42
6.	ZAKLJUČAK.....	54
7.	LITERATURA.....	56

## 1. UVOD

Neuroendokrini tumori (NET) ili, u novije vreme, neuroendokrine neoplazme (NEN), termin koji se koristi za pojedine grupe NET-ova (npr. gastroenteropankreatični, GEP), su veoma retki i čine 0,5% svih malignih tumora [1]. U Srbiji od njih godišnje oboli 50 - 80 ljudi. NET su spororastući i daju atipične simptome zbog čega se teško otkrivaju i lekari retko na njih posumnjaju. Prema dostupnim podacima, oko 50,0% slučajeva NET se otkriva tek u odmaklom stadijumu i od nastanka bolesti do postavljanja dijagnoze i započinjanja lečenja može proći i više godina.

Zbog svoje raznolikosti NET karakterišu različiti produkti sinteze i sekrecije. Neki od sekretujućih hormona mogu biti i bioaktivni i posledično udruženi sa sekretornim sindromima (funkcionalni NET), dok je većina NET afunkcionalna i dijagnostikuje se obično slučajno u vidu incidentaloma [2,3]. Međutim, u zavisnosti od lokalizacije primarnog tumora i metastaza, simptomi se mogu javiti i usled kompresije, infiltracije ili opstrukcije okolnog tkiva [4].

Postavljanje konačne dijagnoze NET se bazira na histološkoj verifikaciji bioptiranog tkiva ili reseciranog tumora i njegovoj klasifikaciji (dobro i slabije diferentovani NET), kao i imunohistopatološkom profilu tumora (ekspresija hromogranina A i sinaptofizina), bitnih u identifikaciji prognostičkih i teranostičkih markera [4].

Lokalizacija i stejdžing NET se zasniva na morfološkim (konvencionalnim radiološkim) i funkcionalnim (radionuklidnim) modalitetima [5]. Konvencionalne radiološke metode podrazumevaju snimanja kompjuterizovanom tomografijom (CT) i magnetnom rezonancom (MR), u zavisnosti od regije od interesa i dostupnosti. Kao dodatna metoda se koristi i ultrasonografija (UZ) u slučajevim kada se radi o lokalnoj bolesti i za potrebe biopsije. Multidetektorski CT visoke rezolucije omogućava snimanje celog tela, sa ili bez kontrasnog sredstva, sa niskom stopom detekcije sitnih limfnih čvorova i metastaza u kostima (manjih od 1 cm). Sveukupna senzitivnost i specifičnost u detekciji NET je 82,0% i 86,0% [5-7]. MR se pokazala superiornijom od CT u detekciji lezija pankreasa i jetre, sa senzitivnošću i specifičnošću od 79,0% i skoro 100,0% za pankreas, a 75,0% i 98,0% za jetru [8-10], kao i metastaza u kostima i mozgu [2,5,11]. Korišćenje različitih sekvenci kod MR doprinosi dijagnostičkoj tačnosti i boljoj detekciji lezija manjih od 2cm. Abdominalni UZ je subjektivna metoda i pokazuje lošiju senzitivnost u detekciji pankreatičnih NET, oko 40,0%, i nešto bolju u jetri [5]. Rezultati endoskopskog UZ takođe zavise od veštine

operatera a ova metoda ima veću senzitivnost u detekciji pankreatičnih NET 74-96,0% [12] i omogućava biopsiju tkiva sa niskom stopom komplikacija [13].

Primenom nuklearne energije u medicini omogućena je vizualizacija neuroendokrinih tumora (NET, NEN) korišćenjem njihovih specifičnih funkcija [14-17], jer se radiofarmak posredstvom biohemijjskih procesa uključuje u metaboličke puteve u ćelijama.

Radiofarmaci koji se koriste u nuklearnoj medicini za dijagnostiku NET mogu biti zasnovani na primeni gama (tehnećijum-99m,  $^{99m}\text{Tc}$ ; jod-131/123/124,  $^{131/123/124}\text{I}$ ; indijum -111,  $^{111}\text{In}$ ) i pozitronskih (fluor-18,  $^{18}\text{F}$ ; galijum-68,  $^{68}\text{Ga}$ ) emitera (radionuklida) [6,7]. Snimanje se može izvesti gama kamerom sa dobijanjem tomografskih preseka (*single photon emission computed tomography*, SPECT) ili pozitronskim emisionim tomografom (PET), PET skenerom, bez ili sa anatomskom lokalizacijom pomoću kompjuterizovane tomografije (CT). Radi preciznije dijagnostike u poslednje vreme se koriste kombinovani, hibridni sistemi (SPECT/CT, PET/CT).

Na osnovu afiniteta i akumulacije dijagnostičkih radiofarmaka kod NET, može se primeniti personalizovana radionuklidna terapija, korišćenjem istih ili sličnih radiofarmaka obeleženih beta emiterima, odnosno teranostički princip.

## **1.1 Principi vizualizacije neuroendokrinih tumora metodama nuklearne medicine**

Princip vizualizacije NET je preuzimanje supstanci iz cirkulacije pomoću specifičnih funkcija NET ćelija i nakupljanje u njima. U ovim supstancama je inkorporiran radionuklid (čineći radiofarmak), koji služi za spoljašnju detekciju radioaktivnosti pomoću gama kamere ili PET skenera. Oba ova uređaja mogu imati i anatomsku lokalizaciju pomoću CT-a, te se u novije vreme za detekciju NET koriste tzv. hibridni uređaji (SPECT/CT i PET/CT). Radionuklid, inkorporiran u radiofarmak, koji ciljano treba da preuzmu ćelije NET, zamenjuje isti neradioaktivni element koji se nalazi u sastavu tog jedinjenja. Na ovaj način se ne menjaju hemijske osobine molekula. Radiofarmak se različitim mehanizmima preuzima u ćeliju NET i uključuje dalje u metaboličke puteve. Zone u kojima se nalazi aktivno tumorsko tkivo prikazuju se kao povećana akumulacija radiofarmaka. Povećanje nakupljanja u tumorskom tkivu je proporcionalno ćelijskoj funkciji i može se kvantifikovati, što je posebno važno u praćenju toka bolesti i efekta terapije.

Za razliku od radioloških metoda koje daju preciznu morfološku sliku promene i odnosa sa okolnim strukturama (procena operabilnosti i resektabilnosti), metode nuklearne medicine omogućavaju funkcionalnu informaciju [14], personalizovanu dijagnostiku i lečenje NET.

Dijagnostika metodama nuklearne medicine utiče na promenu strategije lečenja bolesnika u 20,0-25,0% slučajeva [15]. U toku terapije, radiološke metode mogu pokazati promene u broju i zapremini tumorskih lezija, kao i nekrotičnih promena u tumorskom tkivu, dok metode nuklearne medicine pokazuju promenu u funkciji tumorskih ćelija i pri tome omogućavaju vizualizaciju celog tela.

## **1.2 Vizualizacioni uređaji u nuklearnoj medicini**

Gama scintilaciona kamera omogućava vizualizaciju celog tela (*Whole body*), kao i dobijanje trodimenzionalne slike pojedinih delova tela (SPECT, SPECT/CT). Gama kamera može imati jedan, dva, ili ređe, tri detektora. Veći broj detektora omogućava brže snimanje. Gama kamera služi za detekciju gama fotona koje emituje pacijent koji je prethodno dobio, najčešće, intravenski radiofarmak. Na taj način se vizualizuje distribucija radiofarmaka u tkivima i organima, stvarajući njihove slike, scintigrame. Primenom posebnih programa, može se uraditi i semikvantifikacija. Analiza trodimenzionalnih slika omogućava precizniju detekciju promena i njihovu precizniju anatomsku lokalizaciju.

Pozitronska emisiona tomografija (PET, PET/CT) se obavlja na uređaju sa prstenastim detektorom koji okružuje pacijenta, što omogućava efikasniju detekciju gama fotona koji dolaze iz tela pacijenta nego planarnim detektorima gama kamere. Ovaj uređaj detektuje samo gama fotone energije 511 keV, emitovane iz tela pacijenta istovremeno, pod uglom od 180 stepeni. Radi primene ove tehnologije, koriste se radionuklidi koji emituju pozitrone, naelektrisane čestice čiji je domet u tkivu najviše nekoliko milimetara. U toku tog kratkog puta, pozitroni reaguju sa elektronima iz tkiva pacijenta, dolazi do "anihilacije", odnosno poništavanja njihovih masa uz istovremenu emisiju dva gama fotona, energije 511 keV, pod uglom od 180 stepeni. Intrinzička prostorna rezolucija savremenih gama kamera je 8 mm, a PET skenera 4 mm [15]. Stoga je PET skener znatno senzitivniji od gama kamere i pogodniji za kvantifikaciju bioloških funkcija. Bez obzira na superiornost PET tehnologije i dalje su gama kamere mnogo dostupnije.

U novije vreme, gama kamere i PET uređaji se proizvode u kombinaciji sa kompjuterizovnim tomografom, što omogućava preciznu anatomsku lokalizaciju promena i poboljšanje dijagnostičke tačnosti. U ograničenoj primeni je i pozitronska emisiona tomografija sa magnetnom rezonancom (PET/MR). Pozitronski emiteri su uglavnom kraćeg vremena poluraspada nego radionuklidi za ispitivanja gama kamerom, što znači da imaju veći fluks fotona pri istom broju

radioaktivnih atoma ubrizganih pacijentu. Kao rezultat toga je kvalitetnija slika pri istoj ili manjoj izloženosti pacijenta zračenju. Zbog ovoga, PET ispitivanja traju kraće i obavljaju se kraće vreme posle ubrizgavanja radiofarmaka. Sa razvojem tehnologije uređaja za snimanje i radiofarmacije, veći deo dijagnostičkih procedura na gama kameri (SPECT, SPECT/CT) se zamenjuje ispitivanjima pozitronskom emisionom tomografijom (PET/CT ili retko PET/MR), zbog superiorne rezolucije i vizualizacije sitnijih promena, bolje kvantifikacije i manje izloženosti pacijenta zračenju. Za semikvantifikaciju u PET/CT ispitivanjima se koristi indeks nakupljanja radiofarmaka normalizovan na ubrizganu dozu radiofarmaka i površinu tela pacijenta – SUV (*standardized uptake value*).

### 1.3 Scintigrafija somatostatinskih receptora

Neuroendokrini tumori najčešće na svojoj površini poseduju receptore za somatostatin. Somatostatin se brzo razgrađuje u plazmi dejstvom proteolitičkih enzima, zbog čega se za obeležavanje radioaktivnim elementima koriste njegovi analozi, a u novije vreme i antagonisti, obeleženi pretežno pomoću  $^{99m}\text{Tc}$  i  $^{111}\text{In}$ .

Glavne indikacije za scintigrafiju somatostatinskim analozima su tumori sa visokom ekspresijom ovih receptora, kao što su: tumori gastroenteropankreatičnog sistema (gastrinom, insulinom, glukagonom, karcinoid, vazoaktivni polipeptid (VIP-om)), pluća (karcinoid, sitnoćelijski karcinom), simpatoadrenalnog sistema (feohromocitom, paragangliom, neuroblastom, ganglioneuroblastom, neurogangliom), štitaste žlezde (medularni karcinom), urogenitalnog trakta i karcinom Merkelovih ćelija kože. Scintigrafija može biti od koristi i kod pacijenata sa tumorima nešto slabije ekspresije somatostatinskih receptora, kao što su: karcinom dojke, melanom, limfom, karcinom prostate, nesitnoćelijski karcinom pluća, meningeom. Indikacije za primenu ove metode su široke. Koristi se za lokalizovanje primarnog NET (uglavnom nepoznatog porekla) i metastaza, diferenciranje NET od drugih tumora, izbor bolesnika za radionuklidnu terapiju, praćenje progresije bolesti ili odgovora na terapiju (hirurgije, radioterapije, terapije somatostatinskim analozima, radionuklidne i hemioterapije) i određivanje adekvatne doze terapijskog radiofarmaka.

Najšire korišćen je prvi registrovan radiofarmak,  $^{111}\text{In}$ -pentetretid (OctreoScan), kao i  $^{111}\text{In}$ -dietilentriaminpentaacetat-oktreotid ( $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotide). S obzirom da je već decenijama u upotrebi, rezultati su povoljni za scintigrafiju primarnih i metastatskih NET [20]. Njegov dug poluživot omogućava bolju “internalizaciju” kompleksa radiofarmak-receptor,



dobijanje dobrih snimaka i posle dva dana od aplikacije, što omogućava vizualizaciju promena sa slabijim afinitetom vezivanja radiofarmaka. U novije vreme se postavlja pitanje da li je internalizacija neophodan preduslov za vizualizaciju somatostatinskih receptora, jer se smatralo da samo internalizovan kompleks dugo ostaje u ćeliji i sporo se eliminiše. Studije pokazuju da antagonisti somatostatina imaju više mesta za vezivanje na ćeliji, sličnog su afiniteta, ali da imaju i mogućnost da uključe i neaktivne receptore na ćelijskoj membrani [18]. Tako, antagonist BASS obeležen gama emiterom, kao što je  $^{111}\text{In}$ , pomoću helata DOTA (dodekan tetraacetat),  $^{111}\text{In}$ -DOTA-BASS, u odnosu na  $^{111}\text{In}$ -pentetreotid, u predkliničkoj studiji pokazuje bolji kontrast i otkriva značajno više metastatskih lezija (25 u odnosu na 17), iako oba liganda imaju skoro identičan afinitet za somatostatinske receptore. Takođe, preuzimanje od strane tumora i produžena akumulacija u tumorskom tkivu do 24h značajno povećava dijagnostičke mogućnosti [19,20]. U kliničkoj studiji, vizualizacija pomoću  $^{111}\text{In}$ -DOTA-BASS je bila mnogo efikasnija u odnosu na  $^{111}\text{In}$ -pentetreotid, zbog činjenice da je preuzimanje četiri puta veće, dva puta veći odnos tumor/jetra, što je rezultovalo većim brojem detektovanih lezija [21].  $^{111}\text{In}$ -DOTA-JR 11 (satoreotid tetraksetan) se pokazao najsuperiornijim antagonistom [20,22] zbog toga što je 24h posle ubrizgavanja pokazao visoko preuzimanje i otkrio više tumorskih lezija u odnosu na  $^{111}\text{In}$ -DOTA-BASS and  $^{111}\text{In}$ -pentetreotid [22].

Zbog povoljnijih fizičkih osobina, dostupnosti i cene, u širokoj je primeni radiofarmak obeležen pomoću  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , (hidrazinonikotininil-Tyr3- oktetreotid, HYNIC-TOC; Tektrotyd®, TCT) [17,23]. Razvijaju se i drugi radiofarmaci sa afinitetom za somatostatinske receptore (depoteotid, lanreotid, itd), najpre za podtipove 2 i 5 [24-26]. Njihovo ponašanje ne zavisi samo od somatostatinskog analoga koji se koristi, već i od supstance koja ga povezuje sa radionuklidom, "helata", tako da sve tri komponente, radionuklid, helat i analog somatostatina utiču na ponašanje radiofarmaka [27].

Ovi radiofarmaci pokazuju i nespecifičnu akumulaciju u crevima, bubrezima, hepatobilijanom sistemu, hipofizi, štitastoj žlezdi i slezini [28], kao i na mestima infekcija/inflamacija [29,30]. Zbog toga se ispitivanje mora raditi našte. Radi pripreme je indicovana primena blagih laksativa, diuretika i dobra hidracija pacijenata, kao i stimulacija kontrakcije žučne kesice. Sličan efekat se može postići ciljanim snimanjem abdomena, pre snimanja celog tela, dok radiofarmak još nije počeo da se izlučuje iz žučnih puteva. Ukoliko nije

rizično za pacijenta, treba terapiju preparatima somatostatina obustaviti na neko vreme pre ispitivanja [31].

Lažno negativni nalazi se mogu dobiti kod NET koji ne ekspresiraju somatostatinske receptore ili su slabo diferentovani, kao i u toku progresije bolesti kod istog pacijenta. Intenzivna akumulacija radiofarmaka u tumorskom tkivu ukazuje na dobru ekspresiju receptora, viši stepen diferencijacije tumora, mogućnost terapije pomoću analoga somatostatina ili radionuklidne terapije analozima somatostatina i dobar je prognostički indikator.

#### **1.4 Pozitronska emisiona tomografija somatostatinskih receptora**

Za pozitronsku emisionu tomografiju najčešće se koristi  $^{18}\text{F}$  sa poluživotom od 110min,  $^{68}\text{Ga}$  sa poluživotom od 68 min i ugljenik-11 ( $^{11}\text{C}$ ) sa ultrakratkim poluživotom od 20min. Prednost PET tehnologije, koja se odnosi na bolju rezoluciju, mogućnost semikvantifikacije, vizualizaciju celog tela, doprinele su da se ubrzano razviju somatostatinski analozi obeleženi pomoću pozitronskog emitera  $^{68}\text{Ga}$ . Ovaj radionuklid ima pogodne fizičke i hemijske osobine, dobija se iz germanijum-68 ( $^{68}\text{Ge}$ )/ $^{68}\text{Ga}$ -generatora, sa mogućim obeležavanjem somatostatinskih analoga/antagonista na mestu primene [31,32].

Za obeležavanje pozitronskim emiterima koriste se slični analozi koji se obeležavaju i gama emiterima (oktreotid i oktreotat), s tim što se kao helirajuće sredstvo umesto DTPA (dietilentriaminopentaacetat) koristi DOTA. Pozitronski radiofarmaci imaju veći afinitet za receptore, koji se međusobno razlikuje ali po rezultatima studija imaju sličnu (visoku) dijagnostičku vrednost. Prema mnogobrojnim podacima iz literature senzitivnost PET/CT primenom somatostatinskih analoga obeleženih pomoću  $^{68}\text{Ga}$  (DOTA-(Tyr3)-oktreotate, DOTATATE; DOTA0-Phe1-Tyr3)oktreotide, DOTATOC; DOTA,1-Nal(3)]-oktreotide, DOTANOC) iznosi 68-100,0%. Bez obzira na jasnu superiornost pozitronskih somatostatinskih analoga, na izbor radiofarmaka za dijagnostiku pretežno utiču razlike u lokalnoj dostupnosti [33].

$^{68}\text{Ga}$  se mogu obeležiti i antagonisti somatostatinskih receptora:  $^{68}\text{Ga}$  obeležen JR11 pomoću helata 1,4,7-triazaciklononan,1-glutarat-4,7-acetat (NODAGA),  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-JR11, u odnosu na  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC pokazuje niže preuzimanje u jetri, slezini, pankreasu i digestivnom sistemu. Ova činjenica omogućava otkrivanje i veoma sitnih metastaza u organima, a posebno u jetri. Radijacione doze koje bolesnik primi u toku ispitivanja su niže kada se primenjuju antagonisti u poređenju sa analozima somatostatina [27,34]. U kliničkim studijama preuzimanje  $^{68}\text{Ga}$ -

NODAGA-JR11 u NET-ovima nije bilo više od onog primenom  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. Ipak, više je metastaza otkriveno pomoću  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-JR11 u odnosu na  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, zbog niže osnovne aktivnosti u jetri (senzitivnost 94,0% vs. 59,0%). Pozitivne prediktivne vrednosti za  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC i  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-JR11 PET/CT su bile približno isto visoke (95,0%) [35-36].

Obeležavanje somatostatinskih analoga pomoću  $^{18}\text{F}$  bi omogućilo transport radiofarmaka i na velike daljine, ali dosadašnji pokušaji razvoja ovakvih radiofarmaka nisu bili uspešni. Poluživot  $^{68}\text{Ga}$  je samo 68 minuta zbog čega se u novije vreme sve više razmatra korišćenje bakra-64 ( $^{64}\text{Cu}$ ) za obeležavanje somatostatinskih analoga.  $^{64}\text{Cu}$  se proizvodi u ciklotronu, a zbog dužeg vremena poluraspada (12,7h) omogućava transport na daljinu od mesta proizvodnje do mesta primene. Ovo takođe omogućava i odloženo snimanje, u trenutku kada se radiofarmak "ispere" iz ciljnog tkiva, ostvarujući bolji odnos tumor/netumorskog tkiva. Ova ideja je atraktivna i zbog mogućnosti da se za radionuklidnu terapiju koristi odgovarajući radiofarmak obeležen pomoću  $^{67}\text{Cu}$ . Sam  $^{64}\text{Cu}$  se može akumulirati u tumorskom tkivu zbog visoke ekspresije transportera za bakar na tumorskoj ćeliji i ključne uloge koji joni bakra imaju u DNK replikaciji. Oko 60–70,0%  $^{64}\text{Cu}$  u malignoj ćeliji ostaje u nukleusu dajući mogućnost radionuklidne terapije. Analozii somatostatina obeleženi  $^{64}\text{Cu}$ , pomoću liganda DOTA i Trientin-a (TETA), kao što su  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE i  $^{64}\text{Cu}$ -TETATOC, omogućavaju bolju rezoluciju, višu senzitivnost i bolju dozimetriju, čak i posle terapijske aplikacije.  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE je senzitivniji od  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE u NET dijagnostici. Efektivna radijaciona doza je ista kao i kod primene drugih pozitronskih radiofarmaka [36,37]. Najnovija istraživanja bakrom obeleženog SarkofaginTATE ( $^{64}\text{Cu}$ -SarTATE) u poređenju sa  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE, pokazuju da tumorsko tkivo akumulira oba radiofarmaka 2h posle intravenske aplikacije. Ipak, preuzimanje od strane tumora  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE je bilo značajno niže posle 24h, dok je  $^{64}\text{Cu}$ -SarTATE perzistirao u tumoru povećavajući kontrast u kasnijoj fazi. U isto vreme,  $^{64}\text{Cu}$ -SarTATE se manje akumulirao u poređenju sa  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE u organima koji nisu ciljni (jetra, pluća). Preuzimanje  $^{64}\text{Cu}$ -SarTATE u bubrezima je bilo visoko posle 2h, a dramatično se smanjilo posle 24h [38]. Nasuprot antagonistima obeleženim pomoću prethodno opisanih radiofarmaka, oni koji su obeleženi pomoću  $^{64}\text{Cu}$  se nisu pokazali boljim u odnosu na analoge [39].

## 1.5 Pozitronska emisiona tomografija obeleženom fluordeoksiglukozom

Radiofarmak koji se najčešće koristi u onkološkoj dijagnostici je analog D-glukoze, 2-deoxy-2-fluoroglucoza obeležen pomoću  $^{18}\text{F}$  ( $^{18}\text{F}$ -FDG).  $^{18}\text{F}$ -FDG u ćeliju ulazi putem transportera

za glukozu na ćelijskoj membrani (GLUT1), a zatim fosforiliše. Za razliku od glukoze, FDG se ne razgrađuje, a s obzirom da je fosforilisan ne može da izađe iz ćelije, već se u njoj nakuplja. Distribucija i nakupljanje ovog radiofarmaka u organima i tkivima je srazmerna njihovoj metaboličkoj aktivnosti, koja zavisi od ekspresije i aktivnosti ćelijskih transportera i od koncentracije i aktivnosti fosfokinaze. Zbog činjenice da maligni tumori imaju pojačanu metaboličku aktivnost, dolazi do intenzivnije akumulacije  $^{18}\text{F}$ -FDG u njima u odnosu na zdravo tkivo. Ovaj radiofarmak se fiziološki nakuplja u mozgu, miokardu, metabolički aktivnom smeđem masnom tkivu i aktiviranim ćelijama imunološkog sistema, kao i u urinarnom traktu zbog ekskrecije. Osim u tumorima, može se nakupiti i u inflamatornim ognjištima, dovodeći do lažno pozitivnih nalaza. Visoka proliferativna aktivnost tumora dovodi do povećanog nakupljanja  $^{18}\text{F}$ -FDG, čime on dobija i prognostičku vrednost. Koristi se u dijagnostici slabo diferentovanih NET, dok je dobro diferentovani NET slabo preuzimaju. Preporučuje se u dijagnostičkom algoritmu za NET zajedno sa drugim radiofarmacima [40].

## **1.6 Scintigrafija i pozitronska emisiona tomografija obeleženim metajodobenzilguanidinom**

Sposobnost NET da preuzimaju biogene amine može se iskoristiti za njihovu vizualizaciju pomoću analoga gvanidina, koji se obeležavaju nekim od radioizotopa joda ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ). MIBG je po strukturi sličan noradrenalinu, a za ulazak u ćeliju koristi isti membranski transporter [41,42]. Preuzimanje u ćeliju se uglavnom vrši putem aktivnog transporta, a manjim delom pasivnom difuzijom u presinaptičku ćeliju. Nakon ulaska u ćeliju, većina MIBG ostaje u citoplazmi, a ostatak se čuva u vezikularnim granulama u koje ulazi posredstvom vezikularnih transportera monoamina. Unos u tumor proporcionalan je broju neurosekretornih granula. Mehanizam transporta zavisi i od drugih ćelijskih procesa, kao što su transport natrijuma i hlorida u serumu, temperatura, kiselost, prisustvo kiseonika i vaskularizacija [43].

Koristi se za dijagnostiku feohromocitoma i paraganglioma, kao i neuroblastoma. Osim toga, nakuplja se i u ganglioneuroblastomu, ganglioneurinomu, medularnom karcinomu štitaste žlezde, kao i u drugim NET. Fiziološki se nakuplja u pljuvačnim žlezdama, jetri, plućima, srcu, slezini i zbog toga treba biti oprezan prilikom interpretacije nalaza. U srži nadbubrežnih žlezda bez patoloških promena, nakuplja se minimalno. U najvećoj meri se izlučuje preko bubrega, neizmenjen. Pre ispitivanja se preuzimanje slobodnog radiojoda u štitastoj žlezdi mora blokirati

davanjem kalijum-jodida ili kalijum-perhlorata. Zbog povoljnih fizičkih svojstava, energije i poluživota od 12,7h najčešće se, posebno kod dece, preporučuje primena  $^{123}\text{I}$ -MIBG, koji je, kao što je već navedeno, teže dostupan i skup. PET/CT pomoću  $^{124}\text{I}$ -MIBG pokazuje odlične rezultate zbog dobre rezolucije, ali nije široko dostupan [44]. Senzitivnost scintigrafije pomoću  $^{123}\text{I}$ -MIBG za paragangliome je 83-100,0%, a specifičnost 95-100,0% [45]. Iako je  $^{131}\text{I}$  dostupniji i sa pristupačnom cenom, njegova primena u isključivo dijagnostičke svrhe (ukoliko se ne planira  $^{131}\text{I}$ -MIBG terapija) se više ne preporučuje, zbog činjenice da se zbog visoke energije gama fotona teško može uraditi SPECT, a još više zbog nepovoljnih fizičkih osobina koje povećavaju dozu zračenja za pacijenta. Zahvaljujući beta emisiji ovaj radiofarmak se koristi za ciljanu terapiju onih NET koji ga pojačano preuzimaju. Pre terapije se može koristiti za vizualizaciju i to je jedina indikacija  $^{123}\text{I}$ -MIBG u dijagnostičke svrhe. Pre ovog ispitivanja, potrebno je obustaviti terapiju pojedinim lekovima kao što su lekovi protiv hipertenzije, psihoze i depresije, opijati i simpatikomimetici [46]. Visok nivo kateholamina u serumu može dovesti do smanjenog preuzimanja ovog radiofarmaka iz cirkulacije [46].

### **1.7 Scintigrafija obeleženom petovalentnom dimerkaptosukcinilnom kiselinom**

Tehnecijumom-99m obeležena dimerkaptosukcinilna kiselina ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA(V)) poznatija kao alkalna DMSA, je neorganski molekul čiji mehanizam preuzimanja od strane tumora još uvek nije potpuno razjašnjen. Smatra se da se u ćeliju NET transportuje koristeći sličnost sa anjonom fosfata, preko natrijum-fosfatnog kotransportera na membrani [47-49], a da se nakuplja zahvaljujući povećanoj kiselosti tumorske sredine. Naime, povećan metabolizam u tumorskim ćelijama dovodi do anaerobne glikolize usled koje dolazi do nakupljanja mlečne kiseline. Najveću primenu ima kod detekcije medularnog karcinoma štitaste žlezde. Zbog korišćenja istog transportera, njeno preuzimanje je zavisno i od koncentracije ekstracelularnog natrijuma. Fiziološko nakupljanje postoji u hipofizi, nosnoj sluznici, mlečnim žlezdama a zbog ekskrecije i u urinarnom sistemu. Inicijalni rezultati su bili ohrabrujući (89,0%), ali su u literaturi opisane varijacije u tačnosti metode [50-53].

## **1.8 Pozitronska emisiona tomografija obeleženim dihidroksifenilalaninom i dihidroksifeniletilaminom**

Dihidroksifenilalanin (DOPA) obeležen pomoću  $^{18}\text{F}$  se preuzima u ćelije NET i prati put sinteze kateholamina. U ćeliju se transportuje sistemom nezavisnim od natrijuma L, u kojem je glavni posrednik veliki protein neutralnog transportera aminokiselina (LAT) povezan sa glikoproteinom CD98 [54], a zatim se dekarboksiliše u dopamin ( $^{18}\text{F}$ -fluorodopamin, FDA). Dopamin se deponuje u sekretorne vezikule i konvertuje u noradrenalin ( $^{18}\text{F}$ -fluoronorepinefrin). Stepennakupljanja ovog radiofarmaka zavisi od ekspresije LAT i aktivnosti aminokiselinske dekarboksilaze. Skladištenje u neurosekretorne granule putem vezikularnih monoamino transportera nije preduslov za zadržavanje  $^{18}\text{F}$ -FDOPA [23]. Vezuje se i u gliomima, upravo zbog ekspresije LAT. U fiziološkim uslovima nakuplja se u bazalnim ganglijama, jetri, procesusu uncinatusu pankreasa (manje i u ostalim delovima), bilijarnom i urinarnom traktu zbog eliminacije, kao i u uterusu, a nešto slabije u miokardu i nadbubrežnim žlezdama. U dece je nakupljanje pojačano u zonama rasta kostiju. Nije potrebno obustavljati terapiju. Indikacije za primenu ovog radiofarmaka su feohromocitom, paragangliom i medularni karcinom štitaste žlezde [55,56]. Umesto prekursora  $^{18}\text{F}$ -FDOPA za vizualizaciju ovih tumora se može koristiti i fluorodopamin (FDA) obeležen pomoću  $^{18}\text{F}$  koji nije široko dostupan.

## **1.9 Scintigrafija i pozitronska emisiona tomografija drugih peptidnih receptora**

Jedan od najčešće korišćenih alternativnih radiofarmaka je 5-hidroksitriptofan (HTP). To je aminokiselina obeležena pomoću  $^{11}\text{C}$  koju NET preuzimaju pomoću transportera na površini ćelije. Posle dekarboksilacije u serotonin, monoaminski transporter ovo jedinjenje preuzima u sekretorne vezikule. Primena je ograničena kratkim poluživotom  $^{11}\text{C}$  od 20 minuta. Najbolji rezultati su postignuti u slučajevima NET pankreasa i kod insulinoma [57]. U novije vreme postoje studije pomoću peptida sličnog glukagonu (*glukagon-like peptid*, GLP), insulinotropnog polipeptida zavisnog od glukoze (gastrični inhibitorni polipeptid, GIP), holecistikinin-2/gastrin, bombezin i drugih jedinjenja [58-63]. Cilj primene ovih radiofarmaka, koji pokazuju ekspresiju drugih receptora i najčešće su obeležni pomoću  $^{68}\text{Ga}$  je poboljšanje dijagnostike onih tumora koji se ne mogu lako vizualizovati prethodno opisanim radiofarmacima, kao što su insulinom, gastrinom, feohromocitom i medularni karcinom štitaste žlezde.

### **1.10 Radiovođena hirurgija neuroendokrinih tumora**

U cilju otkrivanja sitnih promena koje se intraoperativno teško mogu pronaći, razvijeni su specifični brojački uređaji za intraoperativnu detekciju tumora. Posle ubrizgavanja radiofarmaka, vrši se vizualizacija (SPECT, SPECT/CT ili PET/CT), a zatim sledi intraoperativna detekcija. Uređaj se sastoji od brojačkog sistema i sonde koja detektuje radioaktivnost. Na osnovu povećanog broja otkucaja, sonda navodi hirurga na tkivo NET. U novije vreme, osim gama emitera, za ovu indikaciju se koriste i beta i pozitronski emiteri [64,65].

### **1.11 Primena kombinovanih metoda nuklearne medicine u dijagnostici neuroendokrinih tumora**

U dijagnostici NET se najčešće primenjuje kombinacija različitih radiofarmaka, uslovljena kliničkim slikom, ali i dostupnošću radiofarmaka i aparata. Verovatnoća pozitivnog nalaza obeleženim somatostatinskim analogima, DOPA i  $^{123}\text{I}$ -MIBG je veća kod diferentovanih i benignijih NET, a  $^{18}\text{F}$ -FDG kod slabije diferentovanih, malignijih tumora.

U sklopu odgovora na terapiju i u toku progresije bolesti, nalaz se menja, najčešće u smislu dediferencijacije tumorskih lezija, kada tumori prestaju da preuzimaju radiofarmake veće specifičnosti (obeležene somatostatinske analoge,  $^{123}\text{I}$ -MIBG, DOPA, FDA) i počinju da preuzimaju manje specifične ( $^{18}\text{F}$ -FDG), što je poznato kao “flip-flop” fenomen. Ovakav nalaz ima prognostičku vrednost i dovodi do promene terapije.

Centar za nuklearnu medicinu sa pozitronskom emisionom tomografijom Univerzitetskog kliničkog centra Srbije je jedina ustanova u zemlji u kojoj se radi kompletno ispitivanje bolesnika sa NET, primenom gama i pozitronskih emitera i sofisticiranih dijagnostičkih metoda (SPECT, SPECT/CT, PET/CT) [17,25,26,32]. Na osnovu rezultata ovog rada će se ući u biološke mehanizme razvoja neuroendokrinih tumora, uraditi njihova karakterizacija i predvideti ponašanje u odnosu na različite vidove terapije.

Na ovaj način će se odrediti i najadekvatniji radiofarmaci koje treba primeniti u određenim vrstama NET i ustanoviti njihov mogući algoritam primene, čime će se postići racionalizacija i individualni, personalizovani klinički pristup pacijentima.

## 1.12 Radionuklidna terapija

Na osnovu visokog nakupljanja dijagnostičkih radiofarmaka u ciljnom tkivu NET-a, može se ordinirati radionuklidna terapija, za koju se najviše koriste beta ( $^{131}\text{I}$ ; itrijum-90,  $^{90}\text{Y}$ ; lutecijum-177,  $^{177}\text{Lu}$ ), a ređe alfa emiteri čija visoka jonizaciona sposobnost dovodi do uništavanja malignog tkiva u kome se nakupljaju. Istovremeno, zbog malog dometa u tkivu minimalno je oštećenje drugih netumorskih tkiva i organa. Idealno je da se za terapiju koristi isti radiofarmak kao za dijagnostiku, ali to nije uvek moguće, već se koriste radiofarmaci sličnih hemijskih osobina onima koji se koriste u dijagnostici. Ukoliko je intenzivno preuzimanje dijagnostičkog radiofarmaka, smatra se da će isti ili sličan radiofarmak, dat u terapijske svrhe imati isti stepen nakupljanja. Kombinovana primena dijagnostičkog i terapijskog radiofarmaka naziva se “teranostika”, čiji je cilj individualizovana i personalizovana terapija svakog pacijenta. Tako, zahvaljujući istovremenoj gama i beta emisiji joda-131, MIBG obeležen ovim radionuklidom se koristi za ciljanu terapiju onih NET koji ga pojačano preuzimaju. Zahvaljujući emisiji gama fotona, na scintigramu se može proveriti preuzimanje aplikovane terapijske doze od strane tkiva i organa.  $^{131}\text{I}$ -MIBG se može upotrebiti i pre davanja terapijske doze, u cilju postavljanja indikacija za ovaj vid terapije. Terapijske doze su mnogostruko više od dijagnostičkih.

U praksi se češće koriste parovi radioizotopa različitih elemenata sa dovoljno sličnim hemijskim osobinama. Tako, za peptid-receptor radionuklidnu terapiju (PRRT) NET [41,46,66] sa pojačanom ekspresijom somatostatinskih receptora, se koriste uglavnom somatostatinski analozi/antagonisti obeleženi pomoću  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  i  $^{111}\text{In}$ , ili  $^{68}\text{Ga}$  za dijagnostiku, dok se u terapijske svrhe koriste somatostatinski analozi/antagonisti obeleženi pomoću  $^{177}\text{Lu}$  ili  $^{90}\text{Y}$ .



## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Postavljeni ciljevi istraživanja:

- Utvrditi funkcionalne karakteristike NET primenom radiofarmaka obeleženih gama emiterima ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) sa semikvantitativnom analizom
- Utvrditi funkcionalne karakteristike NET primenom radiofarmaka obeleženih pozitronskim emiterima ( $^{18}\text{F}$ ) sa semikvantitativnom analizom
- Utvrditi dijagnostičku i prognostičku vrednost metoda za dijagnostiku neuroendokrinih tumora primenom gama emitera i pozitronskih emitera
- Utvrditi mesto metoda korišćenih u nuklearnoj medicini u poređenju sa nalazima drugih konvencionalnih vizualizacionih metoda (MDCT, MR) u detekciji i određivanju stepena raširenosti bolesti

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1 Ispitanici

Kriterijumi za uključivanje u ovu kohortnu prospektivno-retrospektivnu studiju su bili patohistološka i imunohistohemijska verifikacija NET, rezultati laboratorijskih analiza i kompletna obrada radiološko-morfološkim metodama (UZ, MDCT i MR) i endoskopijom. Kriterijum za isključivanje je bio istovremeno prisustvo druge vrste tumora.

Svi pacijenti su urađeni u Centru za nuklearnu medicinu sa pozitronskom emisijom tomografijom Univerzitetskog kliničkog Centra Srbije, a najveći broj pacijenata je upućen sa Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Ispitivanje je vršeno u skladu sa kliničkim indikacijama i uz poštovanje principa zaštite od jonizujućeg zračenja. Ispitanici su dali informisanu saglasnost za ispitivanje prema odluci Etičkog komiteta Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (668/6 od 19.04.2018.). Ispitivanje je odobrio Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (1550 / V-9 od 31.05.2019.) i Etički komitet Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (717/6 od 23.11.2020.). Referentni standardi za aktivnu bolest bili su patohistološka potvrda tumorskog tkiva posle operacije i biopsije i kliničko praćenje bolesnika.

#### 3.1.1 Scintigrafija somatostatinskih receptora kod pacijenata sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze neuroendokrinih neoplazmi ileocekalnog regiona i apendiksa

Scintigrafija somatostatinskih receptora urađena je kod pacijenata sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze NEN ileocekalnog regiona i apendiksa. Ukupno je snimljen 51 pacijent (22 žene i 29 muškaraca), između 24 i 83 godine, prosečne starosti  $60,9 \pm 13,3$ , od januara 2016. godine do februara 2020. Praćenje je sprovedeno 6 - 52 meseca nakon snimanja, medijana 18 meseci, ( $22,4 \pm 14,9$  meseci). Određivanje stadijuma bolesti i stepena diferencijacije urađeno je prema ENET registru [67] i WHO klasifikaciji gastroenteropankreatičnih neuroendokrinih neoplazmi [1].

### **3.1.2 Scintigrafija somatostatinskih receptora kod pacijenata sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze neuroendokrinih neoplazmi pankreasa**

Scintigrafija somatostatinskih receptora urađena je kod 80 pacijenata (54 žene i 26 muškaraca), sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze karcinoma pankreasa, između 23 i 85 godina, prosečne starosti  $54,6 \pm 14,4$  godina, od januara 2016. do juna 2020. godine. Praćenje je sprovedeno 6 - 49 meseci nakon snimanja, osim kod jednog pacijenta koji je preminuo u prvih mesec dana od trenutka snimanja, 6 pacijenata kod kojih je progresija bolesti nastupila posle 3 meseca, četvero sa progresijom posle 4 meseca i jednog sa progresijom posle 5 meseci. Medijana je bila 14 meseci (opseg  $17,6 \pm 12,0$  meseci). Određivanje stadijuma bolesti i stepena diferencijacije urađeno je prema ENET registru [67] i WHO klasifikaciji neuroendokrinih neoplazmi pankreasa [1].

### **3.1.3 Scintigrafija pozitronskim i gama emiterima kod pacijenata operisanih od medularnog karcinoma štitaste žlezde sa sumnjom na recidiv ili metastaze**

Scintigrafija pozitronskim i gama emiterima kod pacijenata operisanih od medularnog karcinoma štitaste žlezde sa sumnjom na recidiv ili metastaze.  $^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT ispitivanje izvršeno je kod 57 pacijenata (27 muškarca i 30 žena,  $53,3 \pm 16,3$  godina starosti) u periodu od januara 2010. (od početka rada Nacionalnog PET Centra) do juna 2020. godine. Praćenje je sprovedeno 6 - 116 ( $31,2 \pm 28,9$ , medijana 20) meseci nakon snimanja (osim jednog pacijenta kod koga je progresija nastupila posle mesec dana, kod jednog posle 4 meseca i kod četvero posle 5 meseci). Većina pacijenata (53) imala je povišenu koncentraciju kalcitonina u serumu (23,5 - 8526 pg/ml). Pored  $^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT ispitivanja, kod 23 pacijenata je urađena scintigrafija pomoću  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA, kod 23 scintigrafija somatostatinskih receptora pomoću  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - TCT i kod 8 scintigrafija pomoću  $^{123}\text{I}$ -MIBG.

### **3.1.4 Scintigrafija somatostatinskih receptora i pozitronska emisiona tomografija u kohorti različitih neuroendokrinih tumora**

Scintigrafija somatostatinskih receptora i  $^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT urađeni su kod 90 pacijenata (37 muškaraca i 53 žene, prosečne starosti  $52,7 \pm 15,2$  godine) u periodu od januara 2010. (od početka rada Nacionalnog PET Centra) do decembra 2019. godine. Prosečni period praćenja iznosio je  $23,2 \pm 24,1$  meseca, medijana 15. Period praćenja bio je između 6 i 101 meseca, sa

izuzetkom pacijenata kod kojih je progresija nastupila ranije (posle mesec dana i dva meseca po jedan pacijent, i po četvoro posle 3, 4 i 5 meseci nakon snimanja). Svi pacijenti su imali patohistološku verifikaciju primarnog NET-a, dok ih je 52 imalo i određen gradus tumora (G) i Ki67 (%) (**Tabela 1**). Rezultati scintigrafije pomoću <sup>99m</sup>Tc- TCT i <sup>18</sup>F- FDG PET/CT-a upoređeni su sa rezultatima praćenja.

**Tabela 1. Demografski podaci i podaci pacijenata sa NET kod kojih je izvršeno poređenje rezultata scintigrafije somatostatinskih receptora i pozitronske emisijne tomografije**

Broj pacijenata (n)	Pol	Prosečna starost (godine)	Lokalizacija NET-a	Gradus tumora (G)	Prosečan Ki67 (%)
90	37 muškaraca 53 žene	52,7 ± 15,2	Štitasta žlezda 19 Pankreas 15 Metastatski tumori na jetri nepoznatog porekla 11 Pluća 11 Nadbubrežna žlezda 10 Paraganglioma 6 Duodenum 4 Tanko crevo 3 Hipofiza 2 Slepo crevo 2 Mediastinum 2 Dojka 2 Parotidna žlezda 1 Paratireoidna žlezda 1 NET Merkelovih ćelija 1	G1- 10 G2- 27 G3- 15	18,3 ± 18,1 (medijana 15,5)

### 3.1.5 Morfološke dijagnostičke metode u kohorti različitih neuroendokrinih tumora

U ispitivanju NET različitog porekla, kod 90 pacijenata iz **Tabele 1**, analizirani su rezultati dobijeni ispitivanjem morfološkim dijagnostičkim metodama (US, MDCT, MR) a zatim upoređeni sa rezultatima primene radionuklidnih metoda, scintigrafije somatostatinskih receptora i <sup>18</sup>F- FDG PET/CT-a.

### 3.2 Metodologija radionuklidnih ispitivanja

U istraživanju su korišćene metode zasnovane na korišćenju gama i pozitronskih radiofarmaka, a za snimanje je korišćena gama kamera (SPECT) i pozitronska emisiona tomografija sa anatomskom lokalizacijom (PET/CT).

#### 3.2.1 Metode zasnovane na primeni gama emitera

Snimanje celog tela, SPECT po potrebi i ciljani snimci urađeni su primenom  $^{99m}\text{Tc}$  (V)-DMSA,  $^{99m}\text{Tc}$ - TCT i  $^{123}\text{I}$ -MIBG pomoću ECAM gama kamere i računara (ESOFT).

Pacijentima je intravenski ubrizgavano 740 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ (V)-DMSA, a nakon 2h i 30 minuta izvršena je scintigrafija celog tela (brzina skeniranja 10 cm/min). Scintigrafija je rađena na ECAM gama kameri i ESOFT računaru, koristeći kolimator visoke rezolucije i jednu energiju fotopika ( $140\text{ keV} \pm 20,0\%$ ). Podaci su skladišteni u kompjuterskoj matrici 128x128. Prvo je rađena vizuelna interpretacija snimaka celog tela i tomografije, a povećano fokalno preuzimanje radioobeleživača smatrano je pozitivnim nalazom.

Scintigrafija somatostatinskih receptora celog tela izvršena je 2h i 24h nakon intravenske administracije 740 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ - TCT. Pre ispitivanja, ukinuta je terapija analozima somatostatina, uvedeni blagi laksativi a pacijenti urađeni našte i bili dobro hidrirani. Scintigrafija je rađena na ECAM gama kameri i ESOFT računaru, koristeći kolimator visoke rezolucije i jednu energiju fotopika ( $140\text{ keV} \pm 20,0\%$ ). SPECT je urađen orbitom od  $360^\circ$ , u 64 položaja tehnikom *step-and-shoot*, 20 sekundi po položaju. Podaci su skladišteni u kompjuterskoj matrici 128x128, a zatim rekonstruisani filtriranim povratnim projekcijama primenom Batervort (*Butterworth*) filtera (granična vrednost frekvencije 0,6 ciklusa/pikselu) i/ili iterativnom metodom rekonstrukcije. Prvo je rađena vizuelna interpretacija snimaka celog tela i tomografije, a povećano fokalno preuzimanje radioobeleživača smatrano je pozitivnim nalazom. Nakon toga, Kreningov (*Krenning*) skor je korišćen za procenu preuzimanja radiofarmaka u neuroendokrinim tumorima (0-bez preuzimanja, 1-vrlo nizak nivo preuzimanja, 2 manje ili jednako preuzimanju u jetri, 3 više od preuzimanja u jetri, 4 više od preuzimanja u slezini i bubrezima) [66].

Scintigrafija pomoću  $^{123}\text{I}$ -MIBG urađena je 24h nakon sporog intravenskog ubrizgavanja 80-400 MBq ovog radiofarmaka. Priprema pacijenta za ispitivanje je vršena u saradnji sa endokrinologom. Scintigrafija celog tela u anteriornom i posteriornom položaju je rađena na ECAM gama kameri i ESOFT računaru, koristeći kolimator visoke rezolucije i jednu energiju

fotopika. Svako pojedinačno ciljano snimanje trajalo je najviše 10 minuta (oko 500 kcounts). Nakon planarnog ispitivanja rađen je SPECT određenog regiona, orbitom 360°, tehnologijom 64 položaja, *step-and-shoot*, 30 sekundi po položaju. Dobijeni podaci prikupljeni su u kompjuterskoj matrici od 128x128 i rekonstruisani pomoću filtriranih povratnih projekcija primenom Batervort filtera (granična vrednost frekvencije 0,6 ciklusa/pikselu) i/ili iterativnom rekonstrukcijom. Vizualizacija povećanog fokalnog preuzimanja radiofarmaka na mestu sumnje na tumor smatran je pozitivnim nalazom.

Nalaze scintigrafija primenom  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA,  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT i  $^{123}\text{I}$ -MIBG su interpretirali lekar na specijalizaciji i jedan specijalista nuklearne medicine. Radiofarmaci su pripremani i obeležavani u Odseku za radiohemiju Centra za nuklearnu medicinu sa pozitronskom emisionom tomografijom od strane hemičara, fizikohemičara i farmaceuta, uz odgovarajuću kontrolu kvaliteta.

### **3.2.2 Metode zasnovane na primeni pozitronskih emitera**

$^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT ispitivanje je izvedeno na 64-slajsnom PET/CT skeneru (Biograph, TruePoint64, Siemens Medical Solutions Inc. USA). Radiofarmak (5,5 MBq/kg) je ubrizgavan pacijentu nakon gladovanja od najmanje 6h. Nivo glukoze u krvi nije prelazio 11mmol/l. U slučaju viših vrednosti, ispitivanje je odlagano do uspostavljanja navedene vrednosti glikemije. Nakon toga su se pacijenti odmarali u tihoj, zamračenoj sobi 60 minuta, nakon čega je urađeno PET/CT snimanje. Najpre je izvedeno niskodozno CT snimanje za korekciju atenuacije i anatomsku lokalizaciju, bez aplikacije kontrastnog sredstva, sa naponom od 120 kV, strujnim proizvodom 45 mAs, sa automatskom modulacijom doze u realnom vremenu, debljine preseka 5 mm, pikom od 1,5 i vremenom rotacije od 0,5s. Trodimenzionalno PET snimanje (6-7 vidnih polja, 3 minuta/polje) rađeno je od baze lobanje do sredine butne kosti. CT, PET i PET/CT snimci sa i bez korekcije na atenuaciju obrađivani su na radnoj stanici Syngo 2008B Multimodality (Siemens AG). Količina preuzimanja  $^{18}\text{F}$ - FDG analizirana je vizuelno, a zatim i kvantitativno pomoću SUVmax indeksa. Nalazi  $^{18}\text{F}$ - FDG PET/CT smatrani su pozitivnim u slučaju veće akumulacije  $^{18}\text{F}$ - FDG u poređenju sa okolnim parenhimom, medijastinalnim krvnim sudovima i jetrom. Za procenu nivoa metabolizma glukoze u metastazama korišćen je SUVmax. Tumorske lezije su definisane volumenom od interesa, oko svakog sumnjivog fokusa intenzivnog preuzimanja  $^{18}\text{F}$ - FDG, sa granicom od 50,0%. Merenja SUVmax rađena su na rekonstruisanim snimcima, nakon primene statističke metode za rekonstrukciju, ali postavljanje konačne dijagnoze nije bilo isključivo na

osnovu apsolutne granične vrednosti SUVmax. Dvoje doktora, specijalista i lekar na specijalizaciji nuklearne medicine su snimke tumačili odvojeno, ne znajući za rezultate drugih modaliteta snimanja. U slučajevima neslaganja, snimci su predstavljeni multidisciplinarnom timu i usvojeno je mišljenje stručnjaka u timu.

### 3.3 Statističke metode

Korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. U analizi parametara koji određuju ispitivane grupe bolesnika određivana je učestalost (procenat), srednja vrednost, standardna devijacija, medijana, senzitivnost, specifičnost, pozitivna (PPV) i negativna (NPV) prediktivna vrednost i tačnost metode. Kod semikvantitativne obrade podataka određivana je srednja vrednost, standardna devijacija, koeficijent varijacije, analiza varijanse i korelacija. Razlike u specifičnosti, senzitivnosti i tačnosti između metoda određivane su primenom Meknemarinog (*McNemar*) testa (P manje od 0.05 se smatralo signifikantnim). Preživljavanje bez progresije bolesti (*progression free survival*, PFS) procenjeno je Kaplan-Majerovim (*Kaplan Meier*) analizama preživljavanja. Korelacija između Ki67 i gradusa tumora u odnosu na Kreningov skor i SUVmax urađena je pomoću Spirmanovog koeficijenta korelacije ranga. Koksova (Cox) regresiona analiza korišćena je za identifikaciju povezanosti između faktora progresije bolesti i PFS. Za određivanje značajnosti razlika između Ki67 vrednosti u pojedinim grupa pacijenata korišćen je Manvitnijev (*ManWhitney*) test. Statističke hipoteze su testirane koristeći statistički nivo od 0,05.

## 4. REZULTATI

Radi postizanja predviđenih ciljeva, obrađeni su rezultati koji se odnose na scintigrafiju somatostatinskih receptora u bolesnika sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze neuroendokrinih neoplazmi ileocekalnog regiona i apendiksa, scintigrafiju somatostatinskih receptora u bolesnika sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze neuroendokrinih neoplazmi pankreasa i scintigrafiju pozitronskim i gama emiterima kod pacijenata operisanih od medularnog karcinoma štitaste žlezde sa sumnjom na recidiv ili metastaze. Takođe je određena dijagnostička i prognostička vrednost i poređeni su rezultati scintigrafije somatostatinskih receptora i pozitronske emisije tomografije u kohorti različitih neuroendokrinih tumora. Na kraju je urađeno poređenje rezultata radionuklidnih i morfoloških dijagnostičkih metoda.

### 4.1 Rezultati scintigrafije somatostatinskih receptora kod pacijenata sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze neuroendokrinih neoplazmi ileocekalnog regiona i apendiksa

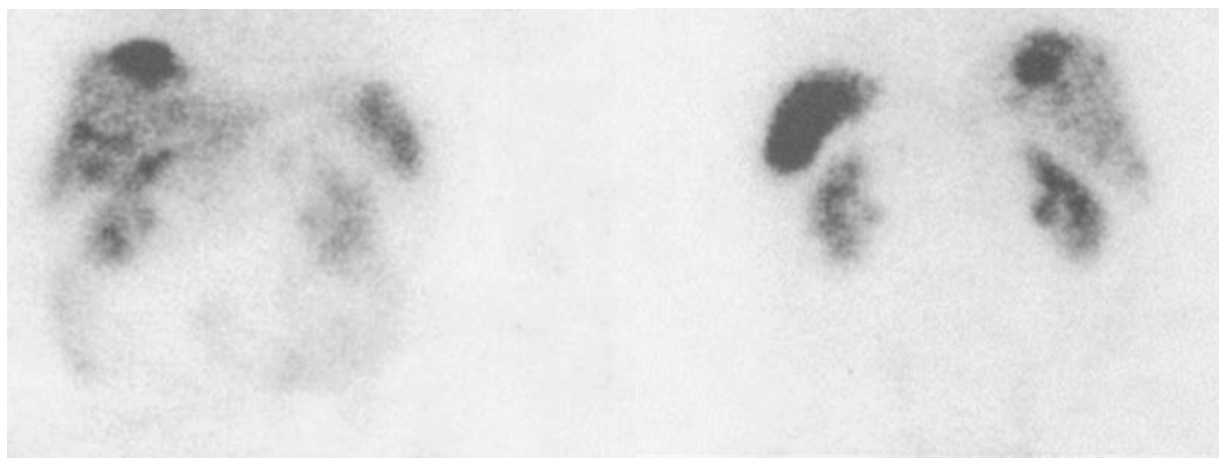
Rezultati scintigrafije somatostatinskih receptora u dijagnostici NEN ileocekalnog regiona i apendiksa bili su sledeći: 29 stvarno pozitivnih nalaza (*true positive*, TP), 16 stvarno negativnih nalaza (*true negative*, TN), 2 lažno pozitivna nalaza (*false positive*, FP) i 4 lažno negativna nalaza (*false negative*, FN). Senzitivnost je bila 87,9%, specifičnost 88,9%, pozitivna prediktivna vrednost (PPV) bila je 93,6%, negativna prediktivna vrednost (NPV) bila je 80,0%, a tačnost 88,2% (**Tabela 2**).

Od 29 TP nalaza, jedan je bio primarni tumor, jedan primarni tumor sa metastazama, 4 recidiva sa metastazama i 23 metastaze u jetri (**Slika 1**), uglavnom limfnim čvorovima abdomena, plućima i kostima. U 16 TN nalaza nisu pronađeni recidivi niti metastaze tumora. U dva FP nalaza uzrok je bio apsces abdomena i sitne inflamatorne promene nakon više operacija. U 3 FN nalaza postojale su vrlo male metastaze u jetri, abdominalnim limfnim čvorovima i peritoneumu i u jednog bolesnika mali primarni tumor. SPECT je doprineo dijagnozi u 12/29 (41,4%) TP nalaza, a u 12/51 (23,5%) ukupnog broja pacijenata. Od 29 TP pacijenata, kod 18 je Kreningov skor bio 4, kod desetoro 3, a kod jednog 2.



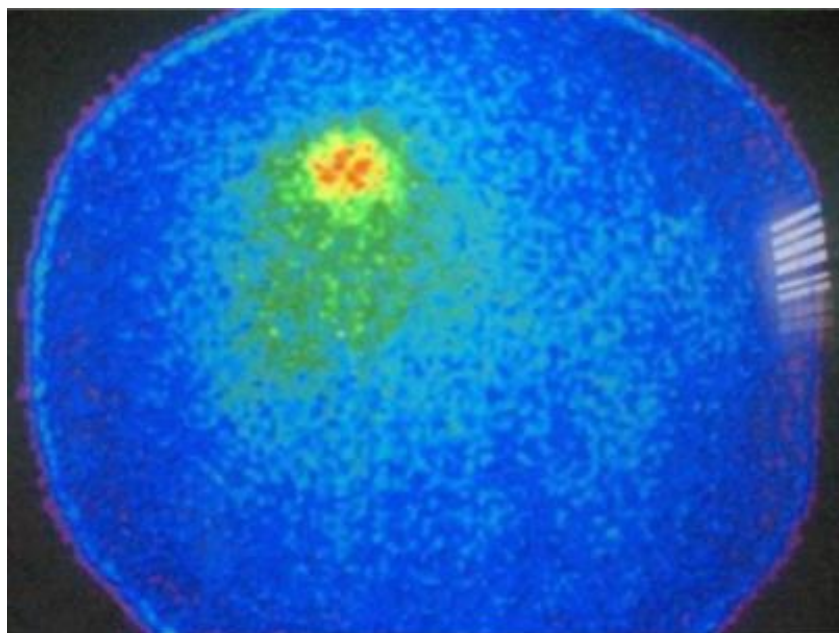
**Tabela 2. Rezultati scintigrafije somatostatinskih receptora kod pacijenata sa NEN ileocekalnog regiona i apendiksa**

Statistički parametri	Vrednost	95% Interval poverenja
Senzitivnost	87,9%	71,8% - 96,6%
Specifičnost	88,9%	65,3% - 98,6%
Pozitivna prediktivna vrednost	93,6%	79,6% - 98,2%
Negativna prediktivna vrednost	80,0%	61,1% - 91,0%
Tačnost	88,2%	76,1% - 95,6%



**Slika 1.** Scintigrafija pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -tektrotida u anteroposteriornom (AP) i posteroanteriornom (PA) položaju pokazuje nepravilne zone nehomogenog i fokalno pojačanog nakupljanja radiofarmaka u jetri koje odgovaraju sekundarnim depozitima NEN apendiksa.

Kod 14/51 (27,4%) pacijenata je nalaz scintigrafije značajno promenio dalju terapiju. Kod 4 pacijenata uvedeni su analozi somatostatina, kod 5 je urađena operacija sa postoperativnim uvođenjem analoga somatostatina, dok je kod njih 5 ordinirana radionuklidna terapija analozima somatostatina (**Slika 2**).



**Slika 2.** Scintigrafija posle aplikacije analoga somatostatina obeleženih itrijumom-90 u AP položaju pokazuje fokalno pojačano nakupljanje radiofarmaka u metastatskoj promeni NEN apendiksa u jetri.

Distribucija rezultata scintigrafije somatostatinskih receptora u bolesnika sa NEN ileocekalnog regiona i apendiksa u odnosu na stepen diferencijacije tumora (*grade*, G) prikazana je u **Tabeli 3**. Tako, TP nalazi su dokazani u 14/28 (50,0%) pacijenata sa stepenom diferencijacije tumora G1, 12/20 (60,0%) sa stepenom diferencijacije G2, a u 3/3 (100,0%) sa stepenom diferencijacije G3.

**Tabela 3.** Distribucija rezultata scintigrafije somatostatinskih receptora kod pacijenata sa NEN ileocekalnog regiona i apendiksa u odnosu na stepen diferencijacije tumora (*grade*, G)

Stepen diferencijacije NEN	n	TP	TN	FP	FN
<b>G1</b>	28	14	10	1	3
<b>G2</b>	20	12	6	1	1
<b>G3</b>	3	3	0	0	0
<b>Ukupno</b>	51	29	16	2	4

Tačno pozitivan (TP); tačno negativan (TN); lažno pozitivan (FP); lažno negativan (FN).

Distribucija rezultata scintigrafije somatostatinskih receptora u bolesnika sa NEN ileocekalnog regiona i apendiksa u odnosu na inicijalni stadijum bolesti je prikazana u **Tabeli 4**. Najveći broj TP nalaza, 25/29 (86,2%) bio je kod bolesnika kod kojih je primarni tumor pokazivao najviši (IV) stadijum bolesti.

**Tabela 4. Distribucija rezultata scintigrafije somatostatinskih receptora kod pacijenata sa NEN ileocekalnog regiona i apendiksa u odnosu na inicijalni stadijum bolesti**

<b>Stadijum NEN</b>	<b>n</b>	<b>TP</b>	<b>TN</b>	<b>FP</b>	<b>FN</b>
<b>I</b>	2	0	1	0	1
<b>IIa</b>	4	0	4	0	0
<b>IIb</b>	2	1	1	0	0
<b>IIIa</b>	4	2	2	0	0
<b>IIIb</b>	7	1	5	1	0
<b>IV</b>	32	25	3	1	3
<b>Ukupno</b>	51	29	16	2	4

Tačno pozitivan (TP); tačno negativan (TN); lažno pozitivan (FP); lažno negativan (FN).

Medijana Ki67 kod ispitanika sa negativnom scintigrafijom  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT iznosila je 2,5 (opseg, 0,5-15,0), dok je kod ispitanika sa pozitivnom iznosila 2,0 (opseg, 0,0-70,0), što nije statistički značajna razlika ( $U=199,5$ ;  $p=0,437$ ).

#### **4.2 Rezultati scintigrafije somatostatinskih receptora kod pacijenata sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze neuroendokrinih neoplazmi pankreasa**

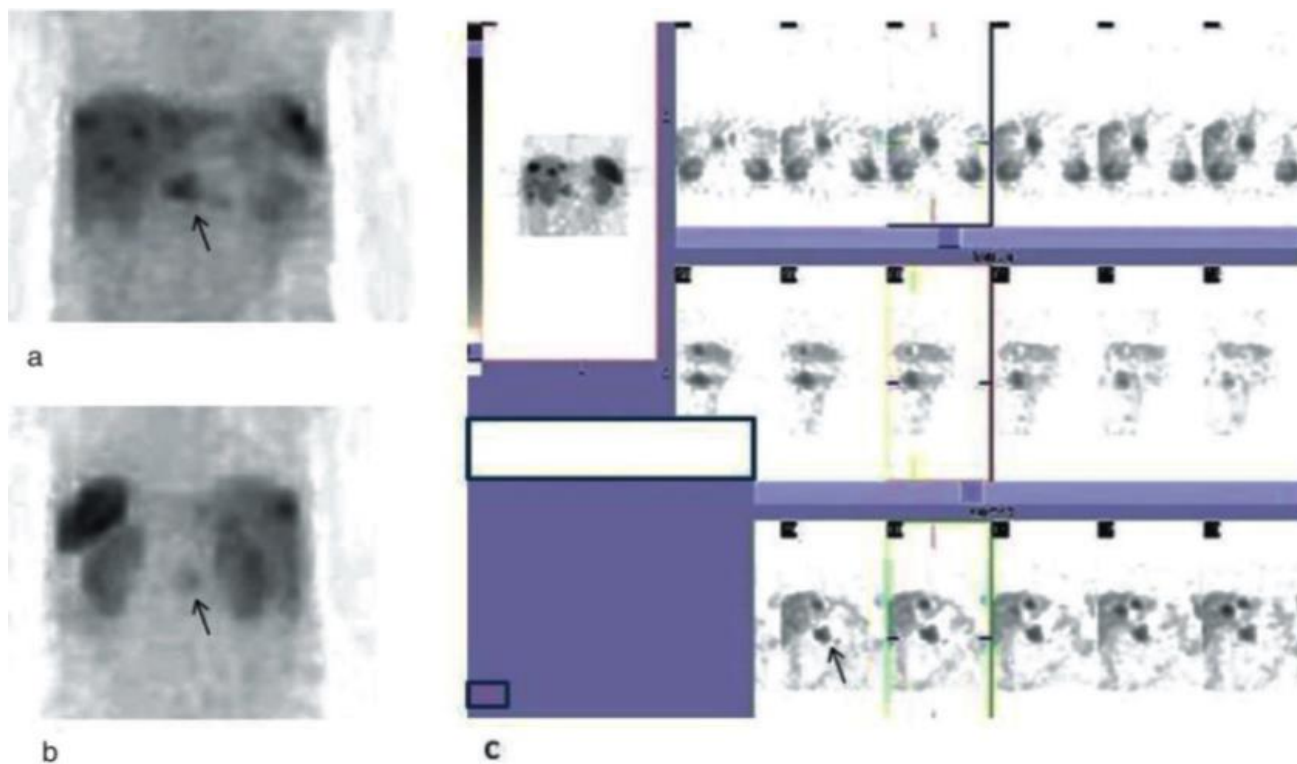
Ukupno je bilo 50 stvarno pozitivnih, 20 stvarno negativnih, 6 lažno pozitivnih i 4 lažno negativna nalaza. Senzitivnost je bila 92,6%, specifičnost 76,9%, PPV 89,3%, NPV 83,3% i tačnost 87,5% (**Tabela 5**).

**Tabela 5. Rezultati scintigrafije somatostatinskih receptora kod pacijenata sa NEN pankreasa**

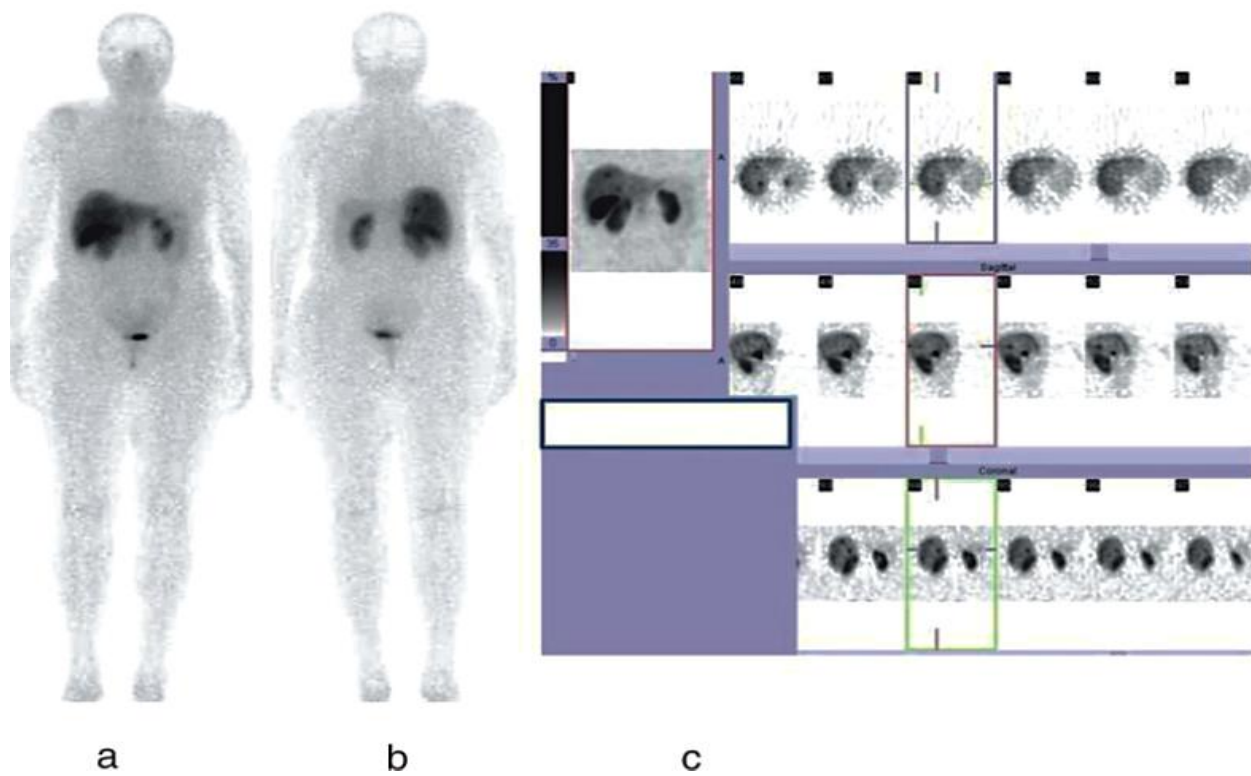
<b>Statistički parametri</b>	<b>Vrednost</b>	<b>95% Interval poverenja</b>
<b>Senzitivnost</b>	92,6%	82,1% - 97,9%
<b>Specifičnost</b>	76,9%	56,3% - 91,0%
<b>Pozitivna prediktivna vrednost</b>	89,3%	80,4% - 94,4%
<b>Negativna prediktivna vrednost</b>	83,3%	65,5% - 92,9%
<b>Tačnost</b>	87,5%	78,2% - 93,8%

Od 50 TP (**Slike 3 i 4**) nalaza bilo je 10 primarnih tumora, jedan recidiv, 11 primarnih tumora sa metastazama i 28 nalaza metastaza pretežno u jetri i abdominalnim limfnim čvorovima. Kod 20 pacijenta sa TN nalazima, nije utvrđeno postojanje primarnih tumora, metastaza niti recidiva.

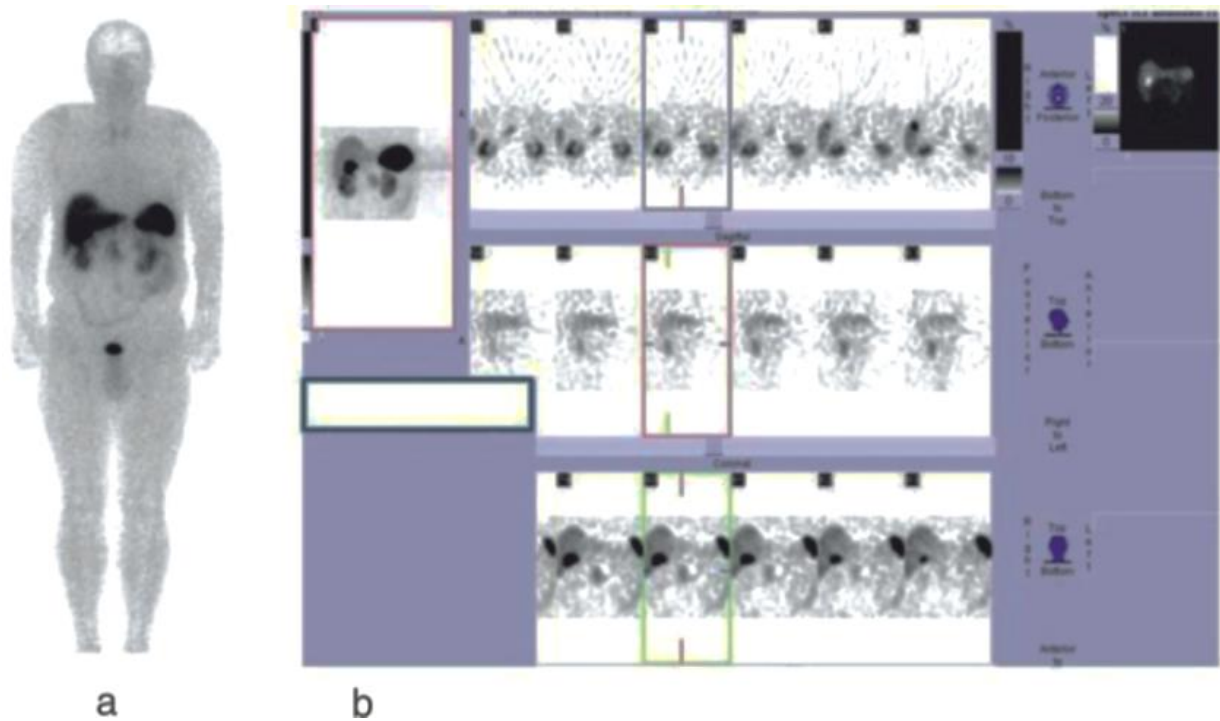
U 6 pacijenata sa FP uzrok su bile inflamatorne promene (**Slika 5**). Od 4 FN nalaza, dva su bila recidivi, a u dva slučaja sitne metastaze NEN pankreasa. SPECT je doprineo dijagnozi u 24/50 (48,0%) TP nalaza, a u 24/80 (30,0%) ukupnog broja ispitanih pacijenata. Od 50 TP pacijenata, kod 43 je Kreningov skor bio 4, kod šest 3, kod jednog 1.



**Slika 3.** Scintigrafija pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -tektrotida. Planarni snimci (a,b) u AP i PA položaju i SPECT (c) pokazuju više nepravilnih zona fokalno pojačanog nakupljanja radiofarmaka u jetri i u projekciji glave pankreasa što odgovara lokalnom recidivu NEN pankreasa sa metastazama u jetri.



**Slika 4.** Scintigrafija pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -tektrotida. Planarni snimci celog tela u AP i PA položaju (a,b) i SPECT (c) pokazuju dve zone fokalno pojačanog nakupljanja radiofarmaka u desnom lobusu jetre što odgovara sekundarnim depozitima NEN pankreasa.



**Slika 5.** Scintigrafija pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -tektrotida. Planarni snimak celog tela u AP položaju (a) i (b) SPECT pokazuju fokalno nakupljanje radiofarmaka u nepravilnoj zoni u srednjoj liniji abdomena interrenalno navodeći na lažno pozitivan nalaz. Abdominalni apsces.

Distribucija rezultata scintigrafije somatostatinskih receptora u bolesnika sa NEN pankreasa u odnosu na stepen diferencijacije tumora prikazana je u **Tabeli 6**. Tako, TP nalazi su dokazani u 5/19 (26,3%) pacijenata sa stepenom diferencijacije tumora G1, 36/51 (70,6%) sa stepenom diferencijacije G2, a 9/10 (90,0%) sa stepenom diferencijacije G3.

**Tabela 6. Distribucija rezultata scintigrafije somatostatinskih receptora kod pacijenata sa NEN pankreasa u odnosu na stepen diferencijacije tumora (*grade, G*)**

Stepen diferencijacije NEN	n	TP	TN	FP	FN
<b>G1</b>	19	5	10	1	3
<b>G2</b>	51	36	9	5	1
<b>G3</b>	10	9 (6NET,3NEC)	1	0	0
<b>Ukupno</b>	80	50	20	6	4

Tačno pozitivan (TP); tačno negativan (TN); lažno pozitivan (FP); lažno negativan (FN).

Distribucija rezultata scintigrafije somatostatinskih receptora u odnosu na inicijalni stadijum bolesti prikazana je u **Tabeli 7**. Najveći broj TP nalaza, 37/42 (88,1%) bio je kod bolesnika kod kojih je primarni tumor pokazivao najviši stadijum bolesti (IV).

**Tabela 7. Distribucija rezultata scintigrafije somatostatinskih receptora kod pacijenata sa NEN pankreasa u odnosu na inicijalni stadijum bolesti**

Stadijum NEN	n	TP	TN	FP	FN
<b>I</b>	7	3	2	0	2
<b>IIa</b>	11	2	7	1	1
<b>IIb</b>	10	3	6	1	0
<b>IIIa</b>	3	2	1	0	0
<b>IIIb</b>	7	3	1	2	1
<b>IV</b>	42	37	3	2	0
<b>Ukupno</b>	80	50	20	6	4

Tačno pozitivan (TP); tačno negativan (TN); lažno pozitivan (FP); lažno negativan (FN).



Medijana Ki67 NEN pankreasa kod ispitanika sa negativnim nalazom scintigrafije  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT iznosila je 2,5 (opseg, 0,2-21,0), dok je kod ispitanika sa pozitivnom iznosila 9,4 (opseg, 0,7-68,0), što je statistički značajna razlika ( $U=340,5$ ;  $p=0,038$ ). Ispitanici koji imaju pozitivan nalaz scintigrafije  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT imaju značajno više vrednosti Ki67.

Kod 39/80 (48,7%) pacijenata nalaz scintigrafije je značajno promenio dalju terapiju. Kod 14 pacijenata uvedeni su analozi somatostatina, kod 13 je urađena operacija, kod 4 je urađena operacija sa postoperativnim uvođenjem analoga somatostatina, kod jednog operacija sa postoperativnim uvođenjem PRRT, kod jednog analozi somatostaina i PRRT, kod 5 samo PRRT i kod jednog hemoembolizacija sa uvođenjem analoga somatostatina.

### **4.3 Rezultati primene pozitronskih i gama emitera kod pacijenata operisanih od medularnog karcinoma štitaste žlezde sa sumnjom na recidiv ili metastaze.**

Rezultati PET/CT nalaza prikazani su u **Tabeli 8**. Od 57 pacijenata, 25 (43,8%) je imalo stvarno pozitivne  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT nalaze uzrokovane recidivima ili metastazama. Kod 24 (42,1%) pacijenata akumulacija  $^{18}\text{F}$ -FDG je bila fiziološka. U 5 (8,8%) pacijenata nalazi su bili lažno pozitivni, (vezivanje radiofarmaka u folikularnoj hiperplaziji i sinus histiocitozi kod jednog pacijenta, u desnoj glasnoj žici i pršljenu kao posledice aktivnosti i reumatske bolesti u drugog pacijenta, a u preostalih troje inflamatorne promene kao posledica operacije/inflamacije i infekcije u limfnim čvorovima). Nalazi u 3 pacijenta (5,3%) su bili lažno negativni, od kojih je jedan bio izrazito pozitivan na scintigrafiji pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT, u jednog je tumorska promena bila vrlo mala, dok je u jednog postojala blaga akumulacija radiofarmaka koja je smatrana reaktivnom zbog nedavno završene hemioterapije.

Rezultati scintigrafije radiofarmakom  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-DMSA prikazani su u **Tabeli 9**. Kod ovih pacijenata bilo je 4 stvarno pozitivna nalaza, 11 stvarno negativnih, 2 lažno pozitivna usled inflamatornih promena i 6 lažno negativnih zbog malih lezija teško vidljivih gama kamerom. U 4/4 (100,0%) stvarno pozitivna i u 7/11 (63,6%) stvarno negativnih nalaza, rezultati  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT i  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-DMSA su bili u skladu. U 4 lažno pozitivna nalaza na  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, nalaz  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-DMSA je bio negativan (TN).

**Tabela 8. Nalazi <sup>18</sup>F-FDG PET/CT kod pacijenata sa MTC sa nivoima kalcitonina**

Nalazi	Broj	%	Povišeni nivo kalcitonina	Nivo kalcitonina iznad 1000 pg/ml
<b>TP</b>	25/57	43,8	25/25 (100,0%)	10/25 (40,0%)
<b>TN</b>	24/57	42,1	21/24 (87,5%)	1/24 (4,2%)
<b>FP</b>	5/57	8,8	4/5 (80,0%)	0
<b>FN</b>	3/57	5,3	3/3 (100,0%)	1/3 (33,3%)
<b>Osetljivost</b>	89,3% (95% CI 71,8% - 97,7%)			
<b>Specifičnost</b>	82,8% (95% CI 64,2% - 94,1%)			
<b>Pozitivna prediktivna vrednost</b>	83,3% (95% CI 69,0% - 91,8%)			
<b>Negativna prediktivna vrednost</b>	88,9% (95% CI 73,0% - 95,9%)			
<b>Tačnost</b>	86,0% (95% CI 74,2% - 93,7%)			

<sup>18</sup>F-Fluorodeoksiglukoza (<sup>18</sup>F-FDG); tačno pozitivan (TP); tačno negativan (TN); lažno pozitivan (FP); lažno negativan (FN).

**Tabela 9. Nalazi <sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA scintigrafije kod pacijenata sa MTC**

Nalazi	Broj	%
<b>TP</b>	4	17,4%
<b>TN</b>	11	47,8%
<b>FP</b>	2	8,7%
<b>FN</b>	6	26,1%
<b>Osetljivost</b>	40,0% (95% CI 12,2% - 73,8%)	
<b>Specifičnost</b>	84,6% (95% CI 54,5% - 98,1%)	
<b>Pozitivna prediktivna vrednost</b>	66,7% (95% CI 31,2% - 89,8%)	
<b>Negativna prediktivna vrednost</b>	64,7% (95% CI 51,2% - 76,2%)	
<b>Tačnost</b>	65,2% (95% CI 42,7% - 83,6%)	

<sup>99m</sup>Tc-petovalentna dimerkaptosukcinilna kiselina (<sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA); tačno pozitivan (TP); tačno negativan (TN); lažno pozitivan (FP); lažno negativan (FN).

Rezultati scintigrafije pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT prikazani su u **Tabeli 10**. Kod ovih pacijenata bilo je 10 stvarno pozitivnih, 8 stvarno negativnih, jedan lažno pozitivan zbog inflamatorne promene i 4 lažno negativna zbog malih lezija. Nalazi  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT i scintigrafije  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT su bili u skladu u 9/10 (90,0%) stvarno pozitivnih nalaza, kao i u 6/8 (75,0%) stvarno negativnih nalaza. Kod jednog pacijenta kod koga je  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT nalaz bio lažno pozitivan zbog vezivanja radiofarmaka u glasnim žicama i pršljenkom telu, uzrokovano hiperaktivnošću i reumatičnom bolešću,  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT scintigrafski nalaz je bio negativan (TN), kao i kod još jednog pacijenta sa inflamacijom. U jednog pacijenta čiji je nalaz bio lažno negativan na  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT snimanju,  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT scintigrafski nalaz je bio pozitivan (TP) čime je značajno doprineo daljoj dijagnostici i terapiji, indikovanjem PRRT.

**Tabela 10. Nalazi  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotid scintigrafije kod pacijenata sa MTC**

Nalazi	Broj	%
<b>TP</b>	10	43,5%
<b>TN</b>	8	34,8%
<b>FP</b>	1	4,3%
<b>FN</b>	4	17,4%
<b>Osetljivost</b>	71,4%	(95% CI 41,9% - 91,6%)
<b>Specifičnost</b>	88,9%	(95% CI 51,7% - 99,7%)
<b>Pozitivna prediktivna vrednost</b>	90,9%	(95% CI 60,5% - 98,5%)
<b>Negativna prediktivna vrednost</b>	66,7%	(95% CI 45,8% - 82,5%)
<b>Tačnost</b>	78,3%	(95% CI 56,3% - 92,5%)

$^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotid; tačno pozitivan (TP); tačno negativan (TN); lažno pozitivan (FP); lažno negativan (FN).

Rezultati scintigrafije pomoću  $^{123}\text{I}$ -MIBG prikazani su u **Tabeli 11**. Kod ovih pacijenata bilo je 2 stvarno pozitivna, 2 stvarno negativna, jedan lažno pozitivan (inflamacija) i 3 lažno negativna (male lezije) nalaza.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT i  $^{123}\text{I}$ -MIBG nalazi su bili u skladu u 1/2 (50,0%) stvarno negativna i 2/2 (100,0%) stvarno pozitivna nalaza. Kod jednog pacijenta sa inflamacijom koji je bio lažno pozitivan na  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, scintigrafski nalazi pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-DMSA,  $^{123}\text{I}$ -MIBG i  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT su bili stvarno negativni, čime su značajno doprineli pravoj dijagnozi.

**Tabela 11. Nalazi <sup>123</sup>I-MIBG scintigrafije kod pacijenata sa MTC**

Nalazi	Broj	%
TP	2	25,0%
TN	2	25,0%
FP	1	12,5%
FN	3	37,5%
<b>Osetljivost</b>	40,0%	(95% CI 5,3% - 85,3%)
<b>Specifičnost</b>	66,7%	(95% CI 9,4% - 99,2%)
<b>Pozitivna prediktivna vrednost</b>	66,7%	(95% CI 22,5% - 93,2%)
<b>Negativna prediktivna vrednost</b>	40,0%	(95% CI 18,6% - 66,1%)
<b>Tačnost</b>	50,0%	(95% CI 15,7% - 84,3%)

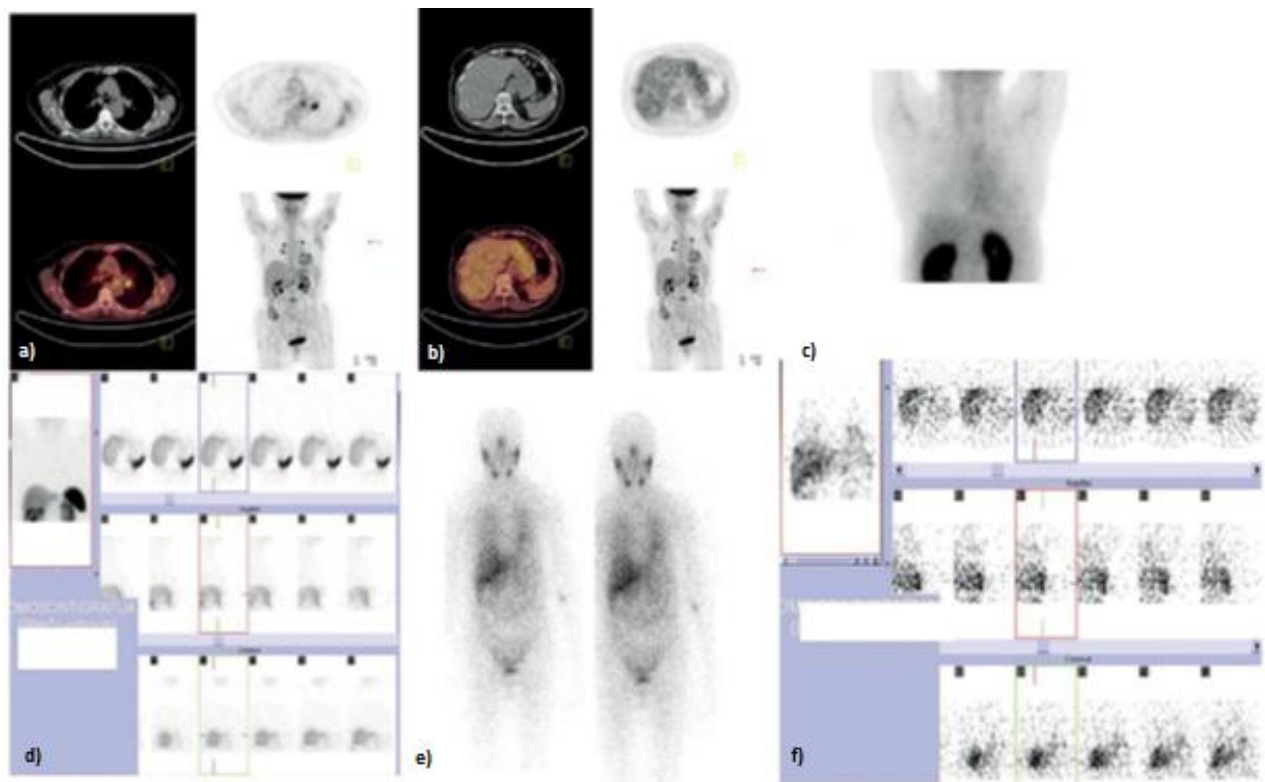
<sup>123</sup>I-MIBG; tačno pozitivan (TP); tačno negativan (TN); lažno pozitivan (FP); lažno negativan (FN).

Podudarnost nalaza <sup>18</sup>F-FDG PET/CT sa rezultatima drugih radionuklidnih metoda u odabranom broju pacijenata sa MTC prikazana je u **Tabeli 12 i na Slikama 6-8**.

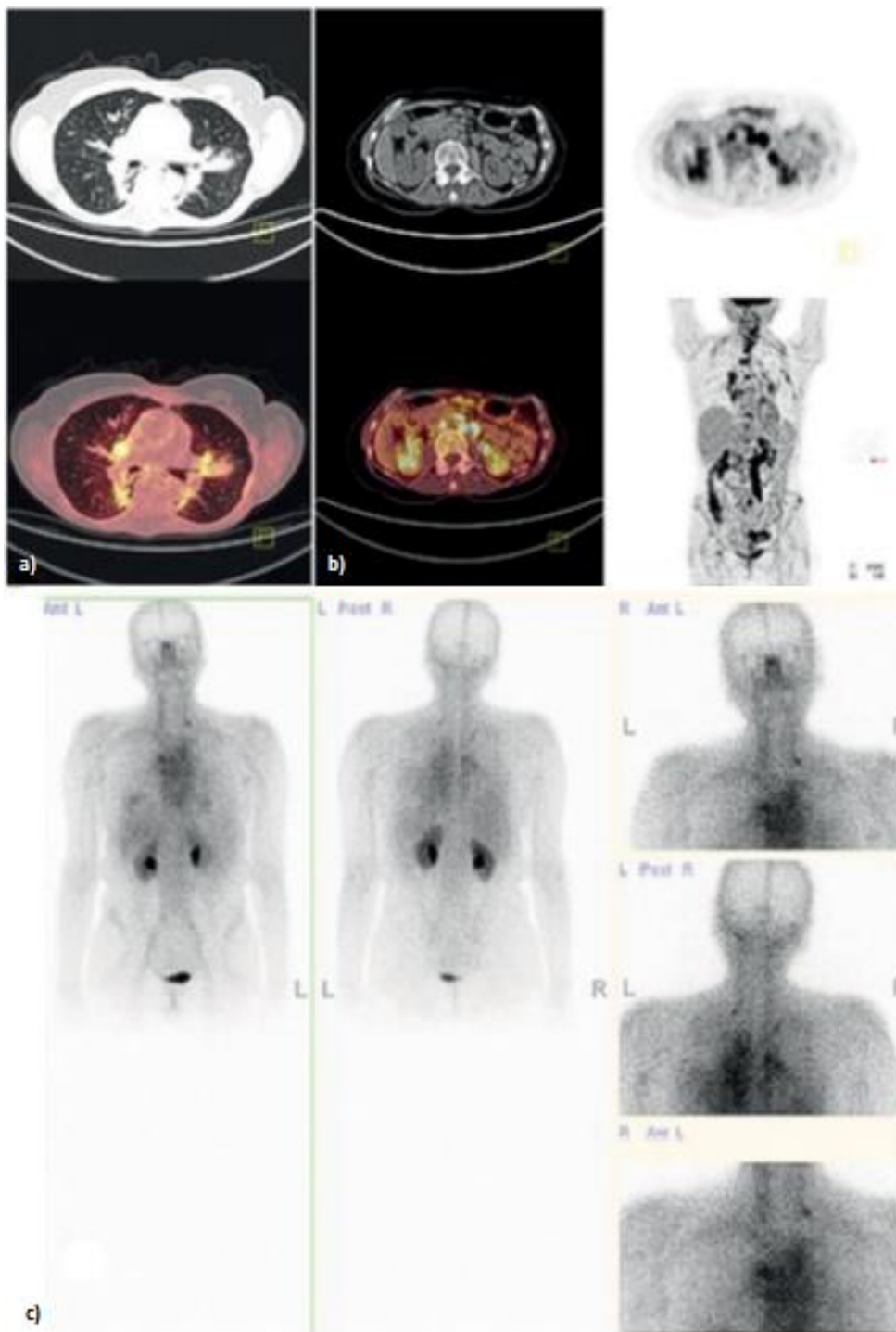
**Tabela 12. Podudarnost nalaza <sup>18</sup>F-FDG PET/CT sa rezultatima drugih radionuklidnih metoda kod pacijenata sa MTC kod kojih je radeno više vrsta ispitivanja**

<sup>18</sup> F-FDG PET/CT	<sup>99m</sup> Tc-(V)-DMSA	<sup>99m</sup> Tc-TCT	<sup>123</sup> I-MIBG
16 TP (100%)	4/4 TP (100,0%) 5/6 FN (83,3%)	9/10 TP (90,0%) 4/4 FN (100,0%)	2/2 TP (100,0%) 3/3 FN (100,0%)
12 TN (100%)	7/11 TN (63,6%) 1/2FP (50,0%)	6/8 TN (75,0%) 1/1 FP (100,0%)	1/2 TN (50,0%) 1/1 FP (100,0%)
5 FP (100%)	4/11 TN (36,3%) 1/2FP (50,0%)	2/8 TN (25,0%)	1/2 TN (50,0%)
1 FN (100%)	1/6 FN (16,6%)	1/10 TP (10,0%)	

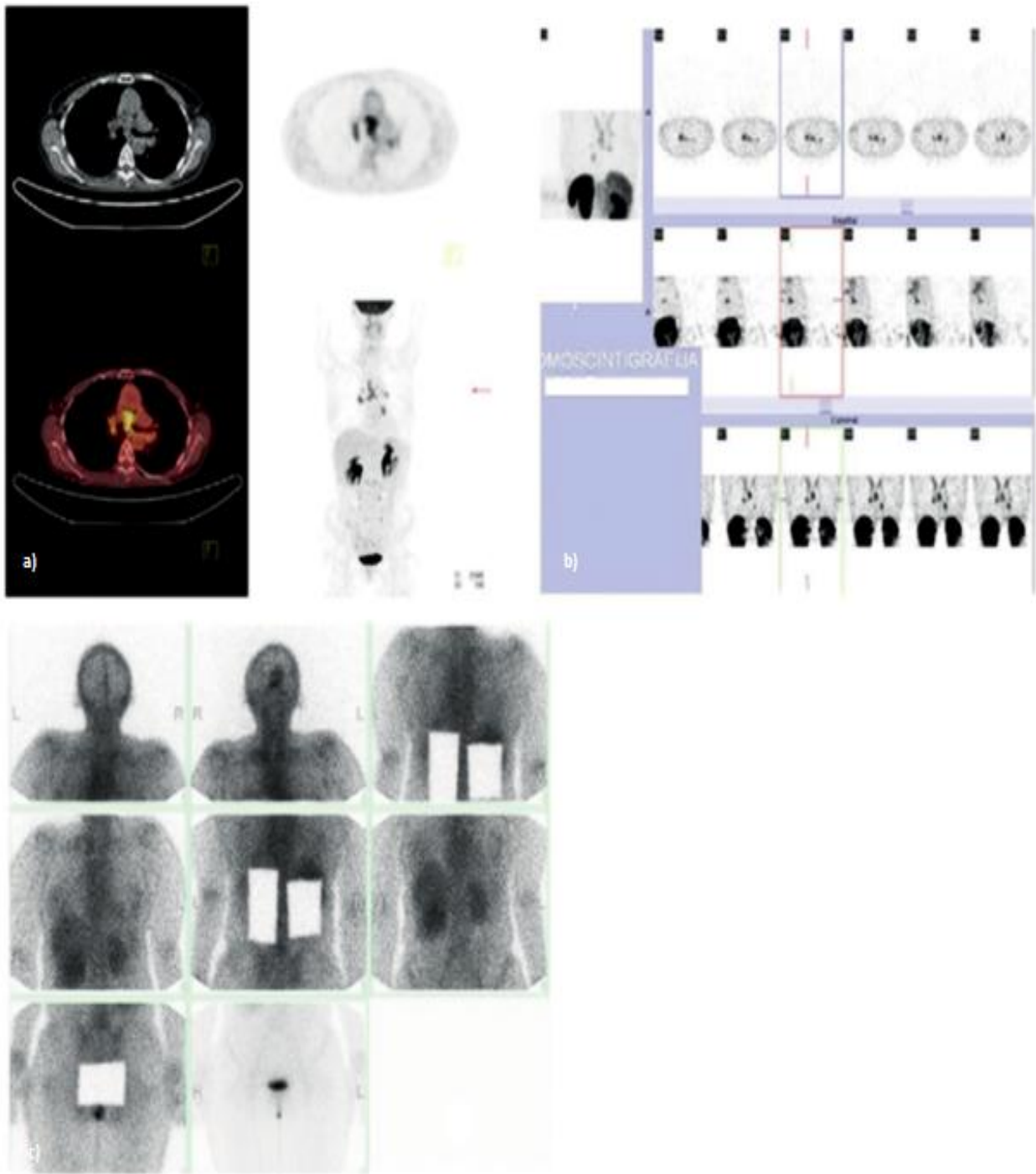
Metajodobenzilgvanidin (<sup>123</sup>I-MIBG); <sup>99m</sup>Tc-petivalentna dimerkaptosukcinilna kiselina (<sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA); <sup>99m</sup>Tc-Tektrotid; pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom (PET/CT); <sup>18</sup>F-fluorodeoksiglukoza (<sup>18</sup>F-FDG); tačno pozitivan (TP); tačno negativan (TN); lažno pozitivan (FP); lažno negativan (FN).



**Slika 6.** Pacijent sa dijagnozom medularnog karcinoma štitaste žlezde nakon totalne tireoidektomije. a, b)  $^{18}\text{F}$ -FDG FDG PET/CT nalaz ukazao je na metastaze u mediastinalnim limfnim čvorovima i neravnomernu raspodelu  $^{18}\text{F}$ -FDG u jetri. c) Nalaz ciljane  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA scintigrafije je negativan d) SPECT nalaz  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tektrotidom je negativan e)  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigrafija celog tela i f) SPECT pokazali su preuzimanje radiofarmaka u više metastaza u jetri.



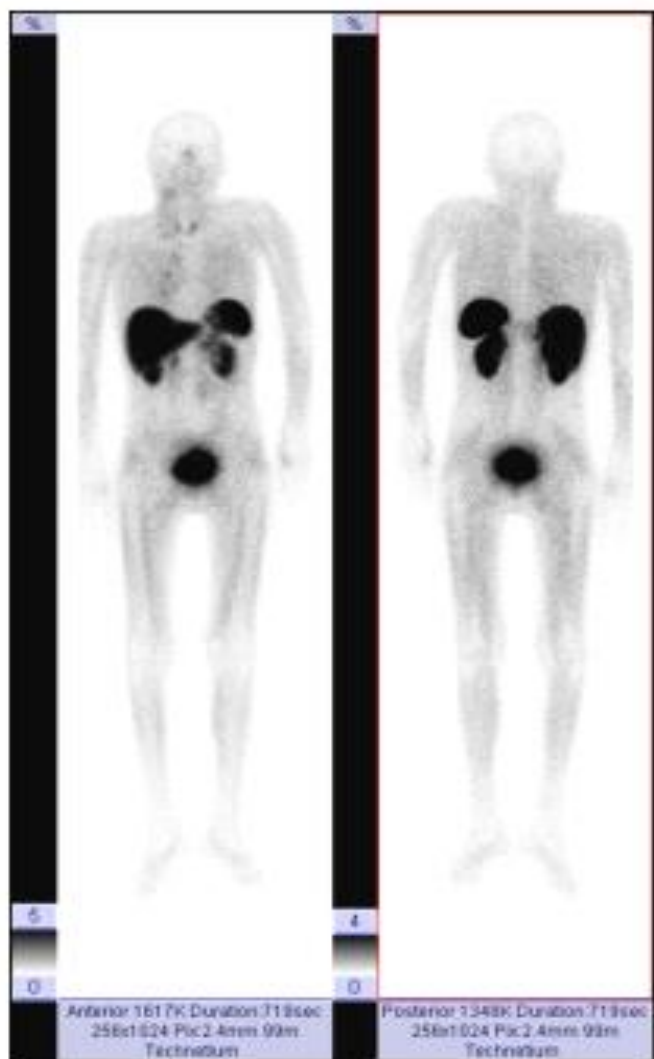
**Slika 7.** Pacijent sa dijagnozom medularnog karcinoma štitaste žlezde nakon totalne tireoidektomije. a, b)  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT potvrdio je metastaze u limfnim čvorovima vrata, medijastinuma i abdomena c) Scintigrafija pomoću  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA je pokazala preuzimanje samo u nekoliko limfnih čvorova na vratu i medijastinumu.



**Slika 8.** Pacijent sa dijagnozom medularnog karcinoma štitaste žlezde nakon totalne tireoidektomije. a)  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT dokazao je metastaze u medijastinalnim limfnim čvorovima b) Scintigrafija pomoću  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tektrotida potvrdila je metastaze u medijastinalnim limfnim čvorovima c)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA ciljani scintigram bio je negativan.

#### 4.4 Dijagnostička i prognostička vrednost rezultata scintigrafije somatostatinskih receptora i pozitronske emisije tomografije u kohorti različitih neuroendokrinih tumora

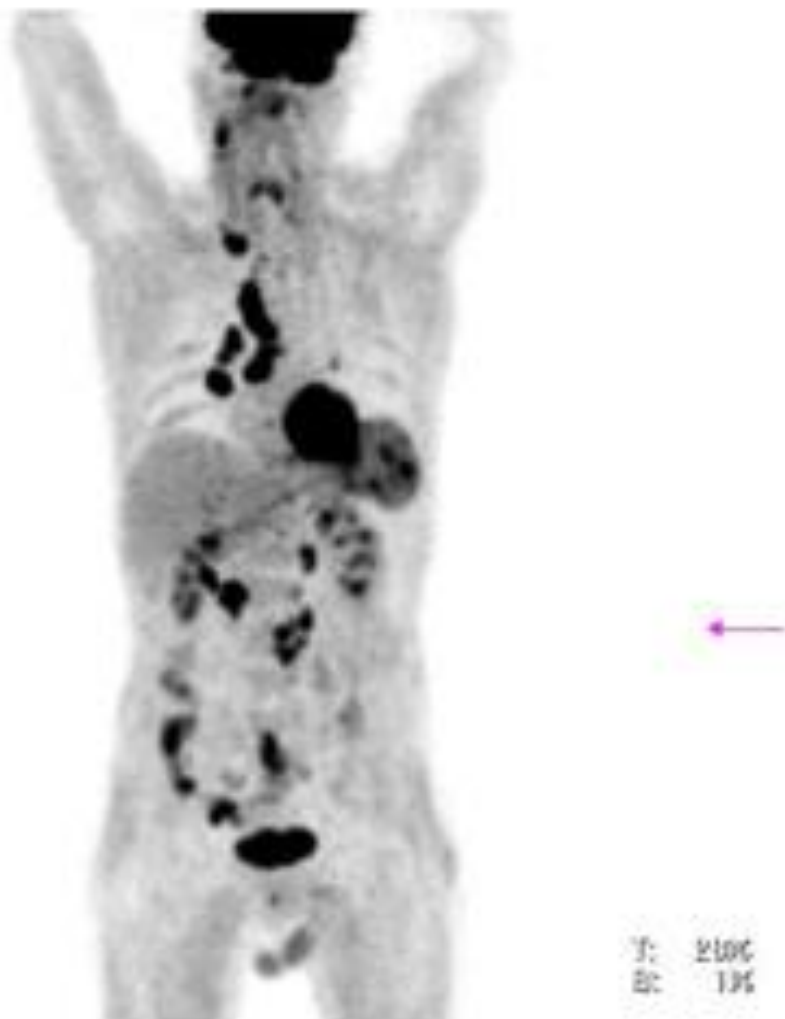
Od 90 pacijenata, tačno pozitivne nalaze  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT scintigrafije imalo je 56 (62,2%), tačno negativne 19 (21,1%), lažno pozitivne 4 (4,4%) i lažno negativne 11 (12,2%) pacijenata. Najmanja lezija otkrivena gama kamerom bila je 18 mm. Kreningov skor 1 imalo je 7 pacijenata (**Slika 9**), skor 2 njih 16, skor 3 njih 24 i skor 4 imalo je 13 pacijenata. Korelacija između Ki67 i Kreningovog skora nije pronađena kod pacijenata sa pozitivnim  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT scintigrafskim nalazima ( $\rho = 0,169$ ,  $p = 0,318$ ). Gradus tumora nije značajno korelirao sa Kreningovim skorom ( $p = 0,339$ ).



**Slika 9.**  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotid scintigrafija: Pozitivan nalaz kod pacijenta sa medularnim karcinomom štitaste žlezde i metastazama u mediastinalnim limfnim čvorovima, Krening skor 1.



Nalazi  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT bili su tačno pozitivni kod 69 (76,7%) pacijenata (**Slika 10**), tačno negativni kod 10 (11,1%), lažno pozitivni kod 5 (5,5%) i lažno negativni kod 6 (6,7%) pacijenata. Srednja vrednost SUVmax bila je  $6,8 \pm 6,2$ . Utvrđena je značajna pozitivna korelacija između Ki67 i SUVmax u pozitivnim  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT nalazima (Spirmanov, *Spearman* koeficijent korelacije ranga  $\rho = 0,417$ ;  $p = 0,004$ ), odnosno, vrednosti SUVmax su se povećavale sa procentom Ki67. Gradus tumora nije značajno korelirao sa SUVmax ( $p = 0,012$ ).



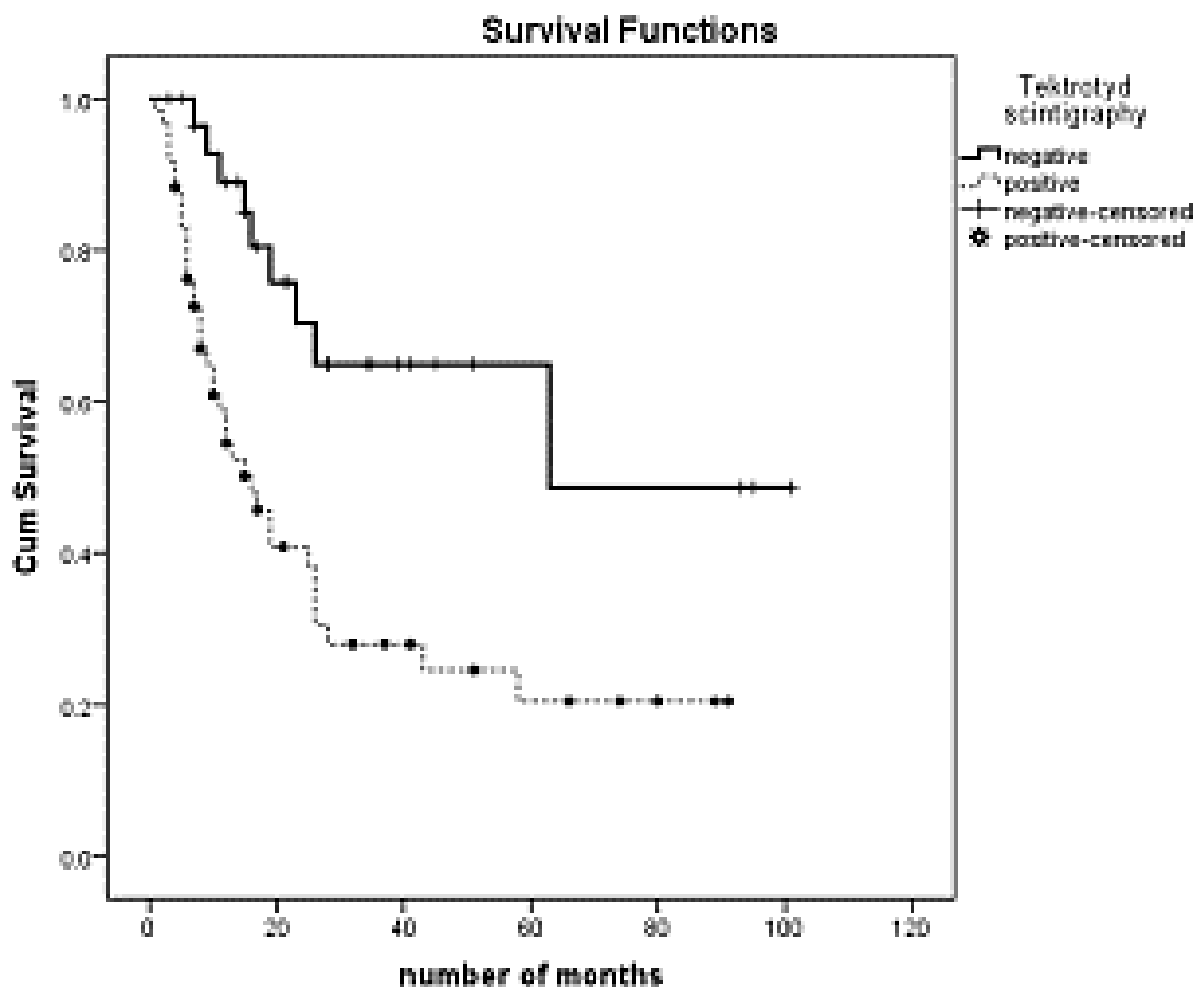
**Slika 10.**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT projekcija maksimalnog intenziteta (MIP) od baze lobanje do sredine butine pacijenta sa **Slike 9**, sa medularnim karcinomom štitaste žlezde. Povećani metabolizam može se primetiti u vratnim, medijastinalnim, hilarnim i retroperitonealnim limfnim čvorovima, levom režnju štitaste žlezde, slezini i debelom crevu ukazujući na vijabilne sekundarne depozite.

Dijagnostička osetljivost  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT scintigrafije bila je 83,6%, specifičnost 82,6% i tačnost 83,3%, dok je dijagnostička osetljivost  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT bila 92,0%, specifičnost 66,7% i tačnost 87,8% (Tabela 13).

**Tabela 13. Dijagnostički učinak  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotid scintigrafije i  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT**

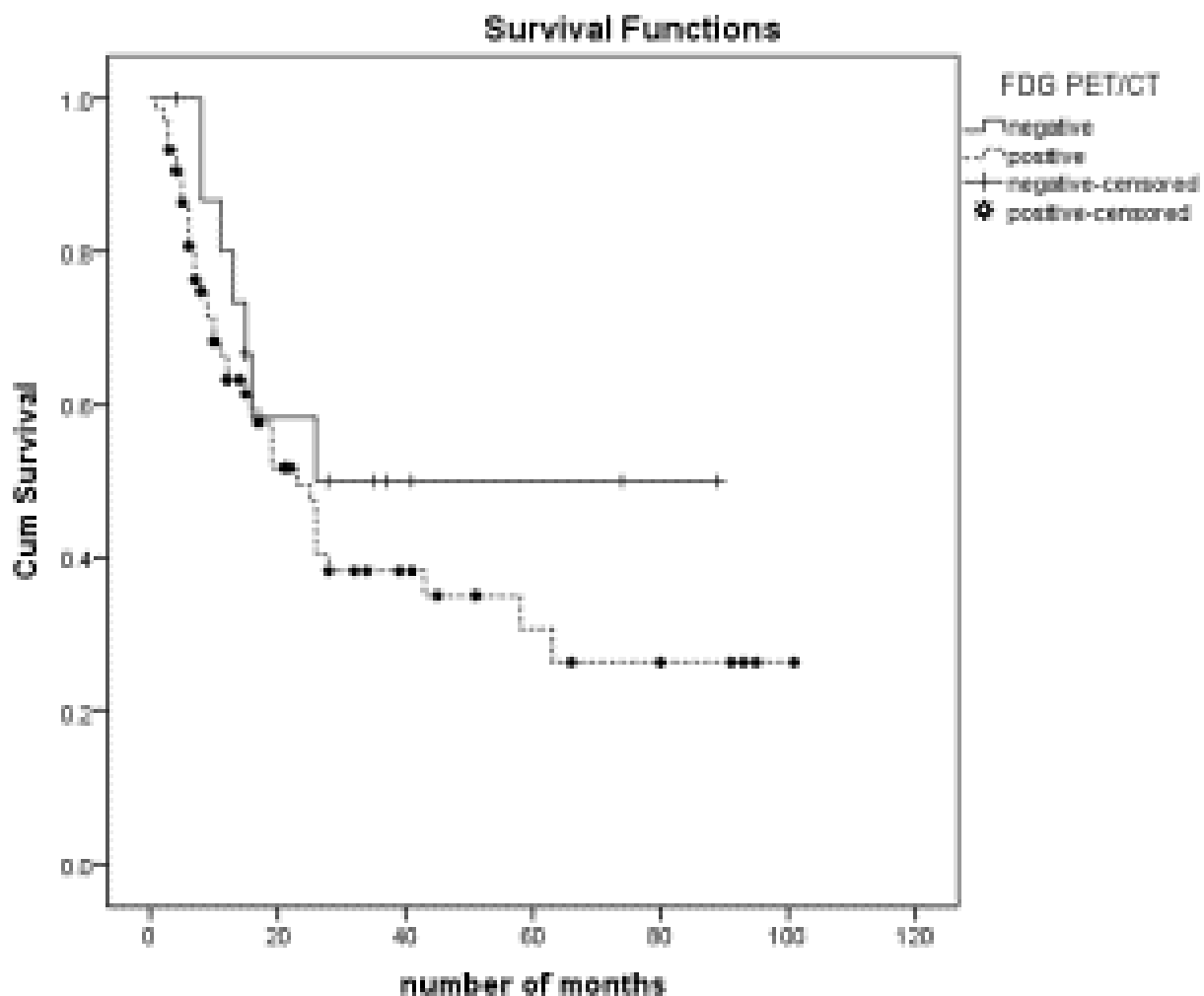
<b>Scintigrafija <math>^{99m}\text{Tc}</math>-TCT</b>	<b>Vrednost (n, %)</b>	<b><math>^{18}\text{F}</math>-FDG PET/CT</b>	<b>Vrednost (n,%)</b>
<b>Nalazi</b>		<b>Nalazi</b>	
Tačno pozitivni	56 (62,2%)	Tačno pozitivni	69 (76,7%)
Tačno negativni	19 (21,1%)	Tačno negativni	10 (11,1%)
Lažno pozitivni	4 (4,4%)	Lažno pozitivni	5 (5,5%)
Lažno negativni	11 (12,2%)	Lažno negativni	6 (6,7%)
<b>Kreningov skor</b>		<b>SUVmax</b>	
0	30 (33,3%)	Min	0
1	7 (7,8%)	Max	27,7
2	16 (17,8%)	Srednja vrednost	6,8
3	24 (26,7%)	SD	6,2
4	13 (14,4%)		
<b>Dijagnostički učinak</b>		<b>Dijagnostički učinak</b>	
Osetljivost	83,6%	Osetljivost	92,0%
Specifičnost	82,6%	Specifičnost	66,7%
Tačnost	83,3%	Tačnost	87,8%

Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez progresije bolesti u bolesnika sa  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT pozitivnim i negativnim scintigrafskim nalazima pokazala je medijanu preživljavanja od 16 meseci kod pozitivnih pacijenata i 63 meseca kod negativnih pacijenata, sa značajnom statističkom razlikom u PFS između dve grupe ( $p = 0,001$ ) (**Grafikon 1**). Koksova regresiona analiza pokazala je pozitivnu korelaciju između progresije bolesti i Kreningovog skora. Vreme bez progresije bolesti je bilo značajno niže kod bolesnika sa višim Kreningovim skorom ( $b=0,419$ ;  $p<0,001$ ).



**Grafikon 1.** Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez progresije pokazuje medijanu preživljavanja kod  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT negativnih pacijenata od 63 meseca sa 95% CI (47,0 - 83,5) i 16 meseci kod pozitivnih pacijenata sa 95% CI (21,5 - 40,9) sa značajnom statističkom razlikom između ove dve grupe ( $p = 0,001$ ).

Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez progresije bolesti u bolesnika sa pozitivnim i negativnim nalazima  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT pokazala je medijanu preživljavanja kod PET/CT pozitivnih pacijenata od 23 meseca i 26 meseci kod negativnih pacijenata, bez značajne statističke razlike u PFS između dve grupe ( $p = 0,279$ ) (**Grafikon 2**).



**Grafikon 2.** Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez progresije pokazuje medijanu preživljavanja kod  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT pozitivnih pacijenata od 23 meseca sa 95% CI (31,6 - 71,6) i 26 meseci kod negativnih pacijenata sa 95% CI (30,2 – 52,0) ( $p = 0,279$ ).

Koksova regresiona analiza pokazala je pozitivnu korelaciju između progresije bolesti i SUVmax. Vreme bez progresije bolesti je bilo značajno niže kod bolesnika sa višim vrednostima SUVmax ( $b=0,082$ ;  $p>0,001$ ).

U toku praćenja je progresija utvrđena u 47 slučajeva, lokalni recidiv u 15 i udaljene metastaze u 32 slučaja.

#### 4.5 Rezultati primene morfoloških dijagnostičkih metoda u kohorti različitih neuroendokrinih tumora

Od 90 bolesnika sa NET kod kojih su rađena ispitivanja pomoću  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT i scintigrafije pomoću  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT, rezultati morfoloških/radioloških metoda (MDCT/MR) su sledeći: 70/90 TP (77,8%), 4/90 (4,4%) TN, 9/90 (10,0%) FP i 7/90 (7,8%) FN nalaza (**Tabela 14**). Senzitivnost je 90,9%, specifičnost 30,8%, pozitivna prediktivna vrednost 88,6%, negativna prediktivna vrednost 36,4% i tačnost 82,2%.

**Tabela 14. Nalazi MDCT/MR kod pacijenata sa NET**

Nalazi	Broj	%
TP	70	77,8%
TN	4	4,4%
FP	9	10,0%
FN	7	7,8%
<b>Osetljivost</b>	90,9% (95% CI 82,2% - 96,3%)	
<b>Specifičnost</b>	30,8% (95% CI 9,1% - 61,4%)	
<b>Tačnost</b>	82,2% (95% CI 72,7% - 89,5%)	

MDCT/MR – multidetektorski CT/magnetna rezonanca; tačno pozitivan (TP); tačno negativan (TN); lažno pozitivan (FP); lažno negativan (FN).

Senzitivnost morfoloških metoda je bila diskretno niža u odnosu na  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, koja je iznosila 92,0%, a viša u odnosu na  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT scintigrafiju, koja je iznosila 83,6%. Nasuprot ovome, specifičnost  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT scintigrafije je bila najviša (82,6%), znatno niža za  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT (66,7%), a najniža za morfološke metode (30,8%). Tačnost je bila vrlo slična, s tim što je ipak prednost imao  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT (87,8%) u odnosu na scintigrafiju pomoću  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT (83,3%) i MDCT/MR (82,2%).

## 5. DISKUSIJA

Analizirani su rezultati scintigrafije somatostatinskih receptora u bolesnika sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze neuroendokrinih neoplazmi ileocealnog regiona i apendiksa, scintigrafije somatostatinskih receptora u bolesnika sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze neuroendokrinih neoplazmi pankreasa i ispitivanja pozitronskim i gama emiterima kod pacijenata operisanih od medularnog karcinoma štitaste žlezde sa sumnjom na recidiv ili metastaze. Takođe je analizirana dijagnostička i prognostička vrednost i poređeni rezultati scintigrafije somatostatinskih receptora i pozitronske emisije tomografije u kohorti različitih neuroendokrinih tumora. Na kraju je analizirano poređenje rezultata radionuklidnih i morfoloških dijagnostičkih metoda.

**Rezultati scintigrafije somatostatinskih receptora kod pacijenata sa sumnjom na primarni tumor, recidiv ili metastaze neuroendokrinih neoplazmi ileocealnog regiona i apendiksa** su pokazali visoku osetljivost, specifičnost, tačnost, kao i pozitivnu prediktivnu vrednost, dok je negativna prediktivna vrednost nešto niža. Ovo se može objasniti fiziološkom/molekularnom osnovom primene obeleženih somatostatinskih analoga u dijagnostici: ukoliko tumori poseduju receptore za somatostatin, onda će preuzeti radiofarmak i biti detektovani, dok, ukoliko ne poseduju somatostatinske receptore, neće vezivati radiofarmak. Dodatna vrednost SPECT-a, zbog povećane rezolucije u poređenju sa planarnim snimcima, potvrđena je kod 23,5% ukupnog broja pacijenata. FP rezultati su prouzrokovani inflamatornim promenama posle operacija. FN nalazi su bili uzrokovani veoma sitnim promena u jetri, limfnim čvorovima i peritoneumu, ispod rezolucije gama kamere. Naši rezultati dokazuju vrednost scintigrafije somatostatinskih receptora u praćenju NEN ileocealnog regiona u slučaju sumnje na primarni tumor, recidive ili metastaze.

Najviše TN nalaza bilo je u G1 grupi, a manje u G2, dok nijedan TN nije bio u grupi G3, što je i logično, jer su ovi tumori manje agresivni. TP nalazi su bili u sve tri grupe bolesnika. Većina naših pacijenata, bila je u IV stadijumu TNM klasifikacije, od kojih je najveći broj bio TP (25/32, 78,1%). U ovom stadijumu su lezije obično multilokularne, zahvataju više organa i veće su, pa se i lakše vizualizuju. Prema našim rezultatima, broj TP je veći u podmakloj fazi bolesti, što potvrđuje visoku prediktivnu vrednost metode. U većini TP bolesnika je i Kreningov skor visok (4 ili 3), što potvrđuje senzitivnost metode. Slično našim nalazima, Lebtahi i sar. [68] potvrđuju visok

Kreningov skor u svih TP pacijenata. Takođe, Maxwell i sar. [69] su na NET tumorima tankog creva utvrdili da su TP pacijenti imali u većoj meri multifokalnu bolest, veći broj limfnih čvorova uklonjenih hirurški, veći odnos limfnih čvorova (broj pozitivnih limfnih čvorova podeljen ukupnim brojem uklonjenih limfnih čvorova) i veću ekspresiju somatostatinskih receptora u odnosu na pacijente sa FN nalazima, iako ove razlike nisu bile značajne. Međutim, prema Van Adrichemu i sar. [70], mesto primarnog tumora, gradus i TNM klasifikacija ENETS nisu značajno uticale na pozitivnost ekspresije somatostatinskih receptora.

Kod 14/51 (27,4%) pacijenata scintigrafija somatostatskih receptora je značajno uticala na dalju terapiju uvođenjem analoga somatostatina, operativnim lečenjem ili PRRT, čime je potvrđena uloga ove metode kao dragocenog sredstva za izbor terapije. Slično našim rezultatima, Lebdahi i sar. [68] dokazali su da su rezultati scintigrafije somatostatskih receptora uticali na procenu stadijuma bolesti i modifikovali klasifikaciju pacijenata u 24,0% slučajeva, dok je strategija hirurškog lečenja promenjena u 25,0%.

Prema Bednarczuku i sar. [71], scintigrafija somatostatinskih receptora je osetljivija od radioloških metoda sa senzitivnošću od oko 80,0% za otkrivanje primarnog mesta tumora, iako rezultati drugih autora ističu ispitivanja pozitronskim radiofarmacima ( $^{68}\text{Ga}$ -peptidi) kao superiorniju metodu snimanja, posebno ako su lezije manje od 1 cm [72]. Za lokalizaciju primarnog tumora i procenu stadijuma bolesti pored MDCT i MR preporučuje se i scintigrafija somatostatinskih receptora, dok je u slučaju nepotpune operacije NET apendiksa ili sumnje na udaljene metastaze, scintigrafija somatostatinskih receptora apsolutno indikovana [71]. Prema drugim istraživanjima vrednosti senzitivnosti scintigrafije pomoću  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT bile su 96,0%, specifičnosti 100,0%, tačnosti 97,0%, pozitivne 100,0% i negativne prediktivne vrednosti 94,0% u NEN-ima generalno [73]. Pojedini autori [73], ali i naši rezultati [74], ističu posebno visoku negativnu prediktivnu vrednost u NEN apendiksa, što se može objasniti činjenicom da se ovi tumori operišu u ranijem stadijumu jer najranije daju simptome, obično akutnog abdomena. Isto tako, mnoga ispitivanja scintigrafije somatostatinskih receptora pokazala su visoku senzitivnost za detekciju gastroenteropankreatičnih tumora, 80 - 90%. Međutim, senzitivnost je veća ukoliko je u pitanju metastatska bolest, te u studijama Safioles i sar. [75] preporučuju ovu metodu za sve pacijente sa NEN apendiksa nakon operacije, nakon pregleda pomoću US i MDCT-a, kao i Spalitta i sar. [76] i drugi autori [77]. Hoegerle i sar. su zaključili da postoje potencijalna ograničenja za primenu scintigrafije somatostatinskih receptora ubrzo nakon operacije, kao i Fornaro et al. [78,79].

Naime, naveli su da postoji mogućnost FP rezultata, što je u skladu sa našim rezultatima. Scintigrafija je otkrivala lezije koje nisu videne modalitetima radiološkog snimanja [80], što značajno utiče na dalju terapiju pacijenata kao u našoj studiji. U slučaju visoke ekspresije somatostatinskih receptora, čak i tokom lečenja analogom somatostatina, radionuklidnu terapiju analogima somatostatina treba smatrati prvom linijom lečenja [77]. Međutim, kod pacijenata sa negativnim nalazom scintigrafije somatostatinskih receptora i pozitivnom intenzivnom akumulacijom  $^{131}\text{I}$ -MIBG u tumoru ili metastazama, treba razmotriti terapiju pomoću  $^{131}\text{I}$ -MIBG.

Naši rezultati pokazuju da Ki67 indeks kod većine pacijenata nije bio posebno visok i da je u skladu sa brojem pozitivnih nalaza, iako nije bilo značajnih razlika između vrednosti kod TP i TN pacijenata ( $U=199,5$ ;  $p=0,437$ ), što je potvrđeno i rezultatima drugih autora [70]. Međutim, ovaj indikator može biti dragoceno sredstvo u dijagnozi i predviđanju prognoze karcinoma peharastih ćelija apendiksa, koji se u najnovijoj klasifikaciji ENET-a ne smatraju ANET-om [81,82].

**Rezultati scintigrafije somatostatinskih receptora neuroendokrinih neoplazmi pankreasa** (PanNEN) ukazuju na vrlo visoku osetljivost scintigrafije od 92,6% i PPV od 89,3%, kao i vrlo dobru NPV od 83,3% i tačnost od 87,5%, dok je specifičnost bila niža, 76,9%. Razlog FN nalaza je činjenica da neki PanNEN ne ekspimiraju somatostatinske receptore i mala veličina lezija, ispod rezolucije gama kamere. Uzrok FP nalaza su pretežno inflamatorne promene što je u skladu sa našim prethodnim rezultatima [83,84] koji se odnose na neuroendokrine tumore generalno. Rübenthaler i sar. [85] su primenom PET/CT dijagnostike za određivanje stadijuma tumora pankreasa analogima somatostatina dobili nižu senzitivnost (80,0%) i višu specifičnost (88,4%) u odnosu na naše nalaze. U prilog našim nalazima, Briganti i sar. [86] su u proceni podataka iz literature zaključili da se, uprkos većem afinitetu i rezoluciji PET tehnologije,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotid može koristiti u svakodnevnoj praksi lečenja NEN pankreasa ili drugih organa, posebno u centrima kojima nije dostupan PET/CT-a ili  $^{68}\text{Ga}$  generator. Međutim, zbog šire dostupnosti, niže cene i dužeg vremena poluraspada, u poređenju sa peptidima obeleženim pomoću  $^{68}\text{Ga}$ , scintigrafija somatostatinskih receptora je pogodnija za dozimetrijska merenja kod pacijenata predviđenih za PRRT. Al-Chalabi i sar. [87], naglasili su ulogu SPECT/CT posebno u zonama koje odgovaraju fiziološkoj eliminaciji i akumulaciji radiofarmaka, smanjujući broj FP i FN nalaza. Etchebehere i sar. [88] su utvrdili značajnu razliku u detektabilnosti PanNEN između  $^{68}\text{Ga}$ -peptida, scintigrafije somatostatinskih receptora pomoću SPECT/CT i MR celog tela (odnosno osetljivosti 0,96, 0,60 i 0,72; specifičnosti 0,97, 0,99 i 1,00; PPV od 0,94, 0,96 i 1,00; NPV od 0,98, 0,83 i



0,88; i tačnosti 0,97, 0,86 i 0,91). Slične rezultate su dobili Dromain et al., koji su zaključili da je PET/CT pomoću  $^{68}\text{Ga}$ -peptida superiorniji u odnosu na SPECT/CT somatostatinskih receptora zbog veće senzitivnosti za detekciju GEP-NET lezija (više od 90,0%), posebno zbog bolje prostorne rezolucije ili većeg afiniteta za receptore, ističući kao nedostatak činjenicu da ova metoda nije široko dostupna [89].

U našem istraživanju, TP nalazi su dokazani u 5/19 (26,3%) pacijenata sa stepenom diferencijacije tumora G1, 36/51 (70,6%) sa stepenom diferencijacije G2, a u 9/10 (90,0%) sa stepenom diferencijacije G3. Hasegawa i sar. [90] su utvrdili u grupi bolesnika sa NET, uključujući pankreas, da je scintigrafija somatostatinskih receptora potvrdila pozitivne nalaze u 3 (100,0%) lezije G1 i u 12 (92,3%) lezija G2 sa visokom stopom podudarnosti sa precizno određenom ekspresijom somatostatinskih receptora (93,8 % u celom telu i 92,9% u jetri). U našem istraživanju najveći broj TP nalaza, 37/42 (88,1%) bio je kod bolesnika kod kojih je primarni tumor pokazivao najviši stadijum bolesti, što je u skladu sa podacima iz literature [91].

U poređenju sa našim nalazima, gde je promena terapije na osnovu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT scintigrafskog nalaza utvrđena u 48,7% ispitanih bolesnika, rezultati drugih autora su slični i ukazuju da je primena PET/CT obeleženim analozima somatostatina dovela do promene terapijskog pristupa u 44,0% svih slučajeva [87]. Slično našim rezultatima, Ilhan i sar. [92] su dokazali da su rezultati scintigrafije uticali na odluku o izvođenju hirurškoj intervenciji kod značajnog broja pacijenata sa PanNEN-om. Takođe su zaključili da osim ovog, scintigrafija somatostatinskih receptora pruža dodatne informacije za samo planiranje načina izvođenja hirurške intervencije u više od 95,0% slučajeva. Virgolini i sar. [93] zaključili su da primena PET/CT analozima somatostatina obeleženim pomoću  $^{68}\text{Ga}$  ima značajnog uticaja na terapijski pristup kod jedne trećine pacijenata sa NET-om. Međutim, naglasili su mogućnost FP nalaza zbog akumulacije u glavi pankreasa. Slično zapažanje, ali primenom scintigrafije pomoću  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT kod 19,4% pacijenata primetili su i Yamaga et al. [94], iako naši rezultati to ne potvrđuju.

U dijagnostici NEN pankreasa, mogu se koristiti i drugi radiofarmaci. Dobro preuzimanje  $^{18}\text{F}$ -FDG obično je povezano sa agresivnijim tumorima i nepovoljnijom prognozom. Vrednost ovog modaliteta snimanja u većini GEP-NET-a gradusa 1 i 2 je ograničena zbog njihovog sporog rasta i posledično slabe upotrebe glukoze [95,96]. Međutim, u NEC gradusa 3 može imati dodatnu vrednost, posebno u onim slučajevima kada je nalaz scintigrafije somatostatinskih receptora negativan [97]. Sundin i sar. [96] sugerišu da je  $^{11}\text{C}$ -5-HTP PET pokazao najveću osetljivost

(96,0%) za detekciju PanNEN-a u poređenju sa CT, scintigrafijom somatostatinskih receptora i  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET. Međutim, nije široko dostupan zbog kratkog poluživota i složene sinteze. Scintigrafija radiofarmacima zasnovanim na metabolizmu kateholamina poput  $^{123}\text{I}$ -MIBG (ili  $^{131}\text{I}$ -MIBG) ima nižu osetljivost za snimanje PanNEN-a (<10%), ali ima potencijalnu primenu u izboru radionuklidne terapije pomoću  $^{131}\text{I}$ -MIBG [98]. Slično tome,  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET nije pokazao visoku osetljivost za otkrivanje PanNEN, ali može imati važnu ulogu u dijagnostici kongenitalnog hiperinsulinizma [99]. Međutim, činjenica je da pozitronski emiteri dovode do viših radijacionih doza za pacijenta. Tako, doza je bila najviša za  $^{18}\text{F}$ -FDG (7,0 mSv), niža za  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (4,8mSv),  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (4,3mSv),  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC (3,1 mSv) i  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotid (5,9 mSv) [100], dok je bila najniža za  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT scintigrafiju (3,8 mSv) [101]. U detekciji insulinoma i gastrinoma, mnogi autori preporučuju druge radiofarmake. Tako Medina-Garcia i sar. [102] sugerišu da benigni insulinomi uglavnom ekspiriraju receptor za peptid-1 sličan glukagonu (*glucagon like peptide*, GLP-1R) i nizak nivo somatostatinskih receptora, dok maligni insulinomi prekomerno ekspiriraju somatostatinske receptore ili slabije GLP-1R. Stoga su preporučili primenu kombinovanog kompleta koji sadrži radioobeleženi GLP-1R (eksendin) i analog somatostatina. Sun i sar. [103] su istakli vrednost  $^{68}\text{Ga}$ -eksendin-4 PET/CT-a u odnosu na  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT SPECT/CT. Antwi i sar. [104] i Brom i sar. [105] takođe su naglasili kliničku vrednost PET/CT ispitivanja primenom  $^{68}\text{Ga}$  obeleženim eksendinom.

U našoj studiji, vrednosti Ki67 kod TP pacijenata su bile značajno više ( $U=340,5$ ,  $p=0,038$ ) od vrednosti u TN grupi, što ukazuje na to da su tumori sa višim Ki67 češće skloni recidivima i metastazama od onih sa nižim Ki67. To je u skladu sa rezultatima Mihalache i sar. koji su dokazali vrednost scintigrafije somatostatinskih receptora u lociranju tumora, ali su naglasili da se za svaki slučaj mora utvrditi gradus tumora na osnovu mitotskog broja i Ki67 indeksa [106]. Prema Fujimori i sar. [107], indeks Ki67 veći od 10,0% jedan je od značajnih nepovoljnih prediktora za preživljavanje ovih pacijenata. Za dobro diferentovane (G1, G2) klinički nefunkcionalne NET-ove pankreasa mogu se koristiti scintigrafija somatostatinskih receptora i HTP PET/CT, kod pacijenata sa insulinomom HTP PET/CT, GLP-1R snimanje i scintigrafija somatostatinskih receptora, dok se onima sa gastrinomima i drugim funkcionalnim tumorima pankreasa preporučuju scintigrafija somatostatinskih receptora i HTP PET/CT. Za pacijente sa slabo diferentovanim (G3) GEP-NEC preporučuje se  $^{18}\text{F}$ -FDG PET.

**Rezultati scintigrafije pozitronskim i gama emiterima kod pacijenata operisanih od medularnog karcinoma štitaste žlezde sa sumnjom na recidiv ili metastaze** ukazuju na visoku osetljivost (89,3%)  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT u otkrivanju recidiva ili metastaza medularnog karcinoma štitaste žlezde, relativno visoku pozitivnu (83,3%) i negativnu prediktivnu vrednost (88,9%) kao i tačnost (86,0%). Specifičnost je bila 82,8%. Pet (8,8%) pacijenata je imalo FP nalaze (vezivanje radiofarmaka u folikularnoj hiperplaziji i sinus histiocitozi kod jednog pacijenta, u desnoj glasnoj žici i pršljenu kao posledice aktivnosti i reumatske bolesti u drugog pacijenta a u preostalih troje inflamatorne promene u limfnim čvorovima kao posledica operacije/inflamacije i infekcije). Nalazi u 3 pacijenta (5,3%) su bili FN, od kojih je jedan bio izrazito pozitivan na  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT scintigrafiji, u drugog je tumorska promena bila vrlo mala a u trećeg je postojala blaga akumulacija radiofarmaka. ali je smatrana reaktivnom zbog skorašnje hemioterapije. Glavni razlog za rezultate FP i FN bila je subjektivna procena veličine i preuzimanja u limfnim čvorovima nakon terapije, što je naglasilo važnost praćenja kako bi se izbegli FP i FN rezultati, a i primenu drugih radioizotopskih metoda ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA,  $^{123}\text{I}$ -MIBG,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT). Prema našim rezultatima,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT se može koristiti u periodu praćenja pacijenata sa povišenim kalcitoninom u plazmi kako bi se otkrili recidivi i rezidualne bolesti nakon primarne operacije.

Prema našim [108] i rezultatima drugih istraživača, senzitivnost  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT u dijagnostici medularnog karcinoma štitaste žlezde varira od 47 do 93,0%, dok se specifičnost kretala od 67 do 92,0% [109-113]. Mnogi autori potvrđuju ulogu  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT ispitivanja u dijagnostičkom algoritmu u značajnom broju slučajeva (do 54,0%) [114-116], posebno kod pozitivnih nalaza [117-119]. Kod svih naših pacijenata sa TP nalazima nivo kalcitonina u serumu je povećan, a kod 40,0% je bio viši od 1000 pg/ml. Kod 87,5% pacijenata sa TN nalazima otkriveni su povišeni nivoi kalcitonina, kod samo jednog viši od 1000 pg/ml (može se objasniti nedovoljno proteklim vremenom od operacije). Međutim, kod svih pacijenata sa FN nalazima bio je povišen kalcitonin, u 1/3 preko 1000 pg/ml. Ovo je u skladu sa podacima drugih istraživača koji su dokazali da postoji pozitivna veza između nivoa kalcitonina u serumu i senzitivnosti  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. Štaviše, senzitivnost  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT raste kod pacijenata sa kraćim vremenom udvostručavanja kalcitonina u serumu. Ovo potvrđuje značaj primene  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT metode kod pacijenata sa agresivnijim oblicima bolesti u poređenju sa onima sa sporo progredirajućom bolešću [120-122]. Dalje,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT je u stanju da tačno identifikuje pacijente sa medularnim karcinomom

štitaste žlezde sa lošijom prognozom i proceni očekivani životni vek, kao i da indikuje i prati efekat specifičnih, ciljanih terapija kod pacijenata sa uznapredovalom metastatskom bolešću [123].

Naši rezultati dobijeni primenom  $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$  pokazali su nešto nižu osetljivost u otkrivanju metastatske ili rekurentne bolesti (40,0%), u poređenju sa rezultatima većine drugih autora. Tako su Verga i sar. [124] naveli stopu osetljivosti od 50,0%, Ugur i sar. [125] čak 95,0%, dok je studija Adamsa i sar. [126] dokazala senzitivnost 65,0%, a Hovea i sar. 71,4% [127]. Međutim, relativno veliki broj TN pacijenata u našoj studiji (11/23), kao i činjenica da je u 4/5  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  PET/CT FP nalaza nalaz  $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$  bio negativan, navodi nas na zaključak da se  $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$  scintigrafija može koristiti zajedno sa  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  PET/CT da bi se isključila rezidualna ili metastatska bolest. Širok opseg osetljivosti mogao bi se objasniti različitim komercijalnim setovima ovog radiofarmaka koji se koriste, sa različitom stabilnošću izomernog sastava [128]. Uzimajući ovo u obzir,  $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$  scintigrafija ne bi trebalo da bude najbolja opcija u preoperativnom ispitivanju pacijenta, ali se preporučuje njena primena postoperativno, u bolesnika sa rastućim vrednostima kalcitonina u serumu [128,129].

Rezultati scintigrafije pomoću  $^{99m}\text{Tc}\text{-TCT}$  u dijagnostici recidiva i metastaza medularnog karcinoma štitaste žlezde pokazuju visoku specifičnost (88,9%) i PPV (90,9%). Kod ovih pacijenata jedan FP nalaz bio je uzrokovan inflamacijom, a 4 FN nalaza malim lezijama i odsustvom somatostainskih receptora zbog niske diferencijacije tumora. U 6/8 (75,0%) TN nalaza  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  PET/CT i  $^{99m}\text{Tc}\text{-TCT}$  scintigrafski nalazi su bili u skladu, kao i u 9/10 (90,0%) TP nalaza. Kod pacijenta koji je bio  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  FP zbog vezivanja radiofarmaka u glasnim žicama i pršljenkom telu, uzrokovano hiperaktivnošću i reumatičnom bolešću,  $^{99m}\text{Tc}\text{-TCT}$  scintigrafski nalaz je bio negativan (TN), kao i kod još jednog pacijenta sa inflamacijom. U jednog pacijenta koji je bio FN na  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  PET/CT snimanju,  $^{99m}\text{Tc}\text{-TCT}$  nalaz je bio pozitivan (TP) čime je značajno doprineo daljoj dijagnostici i terapiji (PRRT).

Rezultati scintigrafije pomoću  $^{123}\text{I}\text{-MIBG}$ , koja se ređe koristila u detekciji recidiva i metastaza MTC, su nedovoljni za ozbiljnu statističku analizu. Ipak, očigledno je da su pokazali izvesnu pozitivnu prediktivnu vrednost (66,7%) i specifičnost of 66,7%. Kod ovih pacijenata jedan FP nalaz bio je uzrokovan inflamacijom, a 3 FN malim lezijama i niskom diferencijacijom tumora. U 1/2 (50,0%) TN nalaza  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  PET/CT i  $^{123}\text{I}\text{-MIBG}$  nalazi su bili u skladu, kao i u 2/2 (100,0%) TP nalaza. Kod jednog pacijenta sa inflamacijom koji je bio FP na  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  PET/CT snimanju,

nalazi  $^{99m}\text{Tc}-(\text{V})\text{-DMSA}$ ,  $^{123}\text{I}\text{-MIBG}$  i  $^{99m}\text{Tc}\text{-TCT}$  su bili TN, čime su značajno doprineli pravoj dijagnozi, odnosno isključili prisustvo recidiva ili metastaza MTC.

Uzimajući u obzir naše rezultate [108] i rezultate drugih istraživača,  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  PET/CT pokazao je veću osetljivost kod pacijenata sa medularnim karcinomom štitaste žlezde u poređenju sa monofotonskim radioobeleživačima [113-115]. U našoj studiji pacijenata kojima je urađen  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  PET/CT, u većem broju pacijenata urađene su i  $^{99m}\text{Tc}-(\text{V})\text{-DMSA}$  i  $^{99m}\text{Tc}\text{-TCT}$  scintigrafije, samo u malom broju je urađena scintigrafija  $^{123}\text{I}\text{-MIBG}$ . Slično našima, rezultati iz literature ukazuju da je senzitivnost  $^{99m}\text{Tc}\text{-TCT}$  i  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}\text{-MIBG}$  niska i da se kreće između 30,0% i 71,0% [129]. Međutim, prednost scintigrafije  $^{99m}\text{Tc}\text{-TCT}$  i  $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}\text{-MIBG}$  je procena mogućnosti radionuklidne terapije u tumorima sa značajnim preuzimanjem ovih radiofarmaka. Slično našim nalazima, Rubello i sar. [117] zaključili su da je  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  PET/CT pokazao najveću osetljivost u lokalizaciji metastatske bolesti u poređenju sa scintigrafijom  $^{99m}\text{Tc}(\text{V})\text{-DMSA}$ ,  $^{111}\text{In}\text{-DTPA}$ -oktreotidom, CT i MR. Szakall i sar. [130] pokazali su da je  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  PET superiorniji, sa boljom senzitivnošću metode u odnosu na CT, MR i  $^{131}\text{I}\text{-MIBG}$  u lokalizaciji zahvaćenosti limfnih čvorova kod pacijenata sa dokazanim medularnim karcinomom i postoperativno povišenim nivoom kalcitonina. Ovi autori su takođe otkrili da dok je  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  PET bio superiorniji u poređenju sa anatomskim modalitetima u lezijama na vratu, supraklavikularnim i medijastinalnim limfnim čvorovima. CT je pokazao bolje rezultate u otkrivanju metastaza u jetri i plućima, dok su rezultati  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  PET i MR bili slični.

Iako ne postoji metoda snimanja koja je dovoljno osetljiva da bi se otkrili svi rekurentni medularni karcinomi štitaste žlezde, naši rezultati su potvrdili prednost  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  PET/CT u poređenju sa monofotonskim radiofarmacima. Međutim, drugi, specifičniji pozitronski radiofarmaci poput  $^{18}\text{F}\text{-FDOPA}$  i analozi somatostatina obeleženi pomoću  $^{68}\text{Ga}$  prate različite metaboličke puteve ili ekspresiju/funkciju receptora i pokazali su se korisnim u otkrivanju recidiva/metastaza ovih tumora. Mnogi autori predlažu PET/CT snimanje dostupnim radiofarmacima kada nivo kalcijuma u serumu prelazi 150 pg/ml ili kada se vreme udvostručenja nivoa kalcitonina skraćuje (tj. <24 meseca) [131-133]. Ako je dostupan, poželjna je primena  $^{18}\text{F}\text{-FDOPA}$  PET/CT [134], ali ako je ovaj nalaz negativan ili ukoliko ovaj radiofarmak nije dostupan, treba uraditi ispitivanje pomoću  $^{18}\text{F}\text{-FDG}$  PET/CT, posebno ako nivo kalcitonina i karcinoembrionskog antigena (CEA) u serumu brzo raste (tj. vreme udvostručenja <1 godina) ili se očekuje agresivno ponašanje bolesti (npr. ukoliko su nivoi CEA neproporcionalno visoki u

poređenju sa nivoima kalcitonina) [123]. Prema rezultatima Kushchaieva i sar. [134], ispitivanja zasnovana na funkciji, prvenstveno PET/CT pomoću  $^{18}\text{F}$ -FDOPA i  $^{18}\text{F}$ -FDG, igraju presudnu ulogu u dijagnostici i odlučivanju o terapijskom pristupu zbog efikasnosti za otkrivanje metastaza kod pacijenata sa povišenim nivoom kalcitonina. Primena PET/CT ispitivanja upotrebom analoga somatostatina obeleženih pomoću  $^{68}\text{Ga}$  bi se mogla razmotriti u slučajevima sa nedovoljno jasnim nalazima postignutim radiološkim metodama i rezultatima  $^{18}\text{F}$ -FDOPA i  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, kao i za procenu izvodljivosti PRRT [123].

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT je korisna metoda sa visokom dijagnostičkom tačnošću u otkrivanju sekundarnih depozita medularnog karcinoma kod pacijenata nakon radikalne operacije štitaste žlezde. Može se koristiti samostalno ili u kombinaciji sa drugim metodama nuklearne medicine ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT,  $^{123}\text{I}$ -MIBG), posebno za diferencijalnu dijagnozu FP i FN nalaza ili u ispitivanju mogućnosti primene radionuklidne terapije pomoću  $^{131}\text{I}$ -MIBG ili obeleženih analoga somatostatina, naročito u slučajevima kada pozitronski radiofarmaci nisu dostupni ( $^{18}\text{F}$ -FDOPA i  $^{68}\text{Ga}$ -peptidi) [135].

**Rezultati dijagnostičke i prognostičke vrednosti scintigrafije somatostatinskih receptora i pozitronske emisije tomografije u kohorti različitih neuroendokrinih tumora** pokazali su da je osetljivost scintigrafije pomoću  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT bila 83,6% sa 11 lažno negativnih nalaza (uglavnom lezije pluća) i 4 lažno pozitivna (1 u regionu biopsije, 2 u štitnoj žlezdi i 1 u levom ureteru), što se može objasniti fiziološkim povećanim preuzimanjem analoga somatostatina kod upale, imunološki posredovanim bolestima (Graves) i nakupljanjem radioobeleživača u organima za izlučivanje [136, 137]. Stopa detekcije može se povećati korišćenjem SPECT/CT što bi rezultiralo manjim brojem lažno negativnih nalaza, posebno kada su lezije pluća malih dimenzija da bi se mogle videti na gama kameri zbog ograničene rezolucije, kao što je to bio slučaj u našoj studiji [138]. Literatura pokazuje da je  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT osetljiviji od scintigrafije somatostatinskih receptora u otkrivanju slabo diferentovanih NET [136, 139], što bi u našoj studiji objasnilo veću osetljivost  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, u poređenju sa  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT, verovatno zbog veće grupe pacijenata sa G2/G3 NET-ovima uključenih u kohortu [140, 141]. Naime, slabo diferentovani neuroendokrini tumori su predstavljeni povećanom akumulacijom  $^{18}\text{F}$ -FDG, a dokazano je da je stepen preuzimanja povezan sa markerom proliferacije Ki67 [142]. Rezultati naše studije su takođe pokazali pozitivnu statističku korelaciju između SUVmax i Ki67 u  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT pozitivnim nalazima, kako je navedeno u istraživanjima Bucau i sar. [143], kao i u drugim studijama [140,144].

Takođe, povećana akumulacija  $^{18}\text{F}$ -FDG postoji u našoj grupi pacijenata sa visokim prosečnim Ki67 što je u skladu sa rezultatima Kayanija i sar. koji su zaključili da nije utvrđena značajna razlika u preuzimanju  $^{18}\text{F}$ -FDG između NET-a srednjeg i visokog gradusa, sa Ki67 od 20,0% ili više [145]. Nije utvrđena značajna statistička korelacija između SUVmax i gradusa tumora kod pozitivnih pacijenata sa  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, zbog čega smernice Evropskog društva za neuroendokrine tumore ne preporučuju  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT kod pacijenata sa NET, osim kod gradusa 3 [146].

Kreningov skor, kao vizuelna metoda za procenu preuzimanja radioobeleživača na scintigrafiji somatostatinskih analoga i dalje se koristi u interpretaciji nalaza i kliničkoj praksi. Kod naših pacijenata pronađeni su lažno negativni scintigrafski nalazi pomoću  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT u lezijama pluća. Na osnovu podataka iz literature, senzitivnost scintigrafije somatostatinskih analoga u lezijama manjim od 2 cm je bila 15-24,0%, dok je u onim većim od 2 cm bila 78-89,0% [147]. Korelacija između Ki67 i Kreningovog skora nije pronađena kod pacijenata sa pozitivnim nalazima scintigrafije ( $\rho = 0,169$ ,  $p = 0,318$ ), a ni gradus tumora nije imao značajnu statističku korelaciju sa Kreningovim skorom ( $p = 0,339$ ). Pozitivna statistička korelacija između Ki67 i SUVmax pronađena je u pozitivnim nalazima  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT ( $\rho = 0,417$ ;  $p = 0,004$ ), najverovatnije zbog većeg broja dediferentovanih NET-ova u našoj kohorti. U studiji Panagiotidisa i sar. razlike u SUVmax nisu primećene između različitih gradusa tumora [144].

Pozitivan  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT nalaz ima visoku prognostičku vrednost za NET, u poređenju sa prognostičkom vrednošću standardnih parametara kao što su Ki67 i hromogranin A [148,149]. S druge strane, negativni nalaz scintigrafije somatostatinskih receptora je dobar prediktor za rano napredovanje bolesti [150]. U našoj studiji dokazali smo značajnu statističku razliku u PFS između pacijenata sa pozitivnim i negativnim nalazima  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT ( $p = 0,001$ ), dok nije utvrđena značajna statistička razlika u PFS između pacijenata sa pozitivnim i negativnim  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT nalazima ( $p = 0,279$ ). Uzrok ovome je najverovatnije populacija studije, gde je uzorak  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT negativnih pacijenata bio mali u poređenju sa  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT pozitivnim pacijentima, odnosno, samo 16/90 pacijenata je bilo negativno na  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT.

Kaplan Majerova kriva preživljavanja bez progresije pokazala je medijanu preživljavanja od 23 meseca kod  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT pozitivnih pacijenata, što je u korelaciji sa rezultatima dobijenim u drugim studijama. u kojima je preživljavanje bez progresije bolesti iznosilo 21,7 meseci [151]. Preživljavanje bez progresije kod  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TCT pozitivnih pacijenata bilo je 16 meseci,

što je duže nego u drugim istraživanjima: medijana PFS je 8,4 meseci (95% CI: 5,8-11,0 meseci) [152]. Naši pacijenti sa pozitivnim  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT su imali kraće PFS od onih sa pozitivnim  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, kao i u literaturi [149]. Istraživanja dokazuju da pozitivan nalaz scintigrafije somatostatinskih receptora ne eliminiše potrebu za izvođenjem  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT i obrnuto, u cilju bolje procene prognoze [149]. Tokom praćenja, progresija je utvrđena u 47 slučajeva, lokalni recidiv u 15 i udaljene metastaze u 32 slučaja. Jedna od svrha ispitivanja pomoću više radiofarmaka je pomoć kliničarima u planiranju lečenja.  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT scintigrafija je odgovarajući metod za izbor pacijenata za PRRT, terapiju analogima somatostatina i radio-vođenu hirurgiju, kao i u praćenju njihove efikasnosti [84]. S druge strane, hemioterapija i ciljana terapija lekovima se određuju na osnovu pozitivnih nalaza  $^{18}\text{F}$ -FDG [153].

Ova studija ima određena ograničenja. Na svih 90 pacijenata urađene su obe tehnike snimanja, u intervalima u skladu sa zahtevima kliničara, tehničkim mogućnostima i motivisanošću pacijenata. Takođe treba uzeti u obzir i subjektivni faktor prilikom interpretacije nalaza, kao i principe zaštite od jonizujućeg zračenja, koji zahtevaju minimalno izlaganje pacijenta zračenju uz izlaganje ispitivanju isključivo ukoliko je neophodno za dijagnostiku i terapiju. Vremenska razlika između snimanja  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT i  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT scintigrafije bi mogla da utiče na poređenje nalaza usled proliferacije tumora tokom tog vremenskog perioda, što potvrđuju i rezultati drugih autora [154,155]. Distribucija različitih gradusa NET-a nije bila ujednačena među grupama. Takođe, primarni NET su bili heterogeni, na različitim lokalizacijama [155]. Nesposobnost otkrivanja malih lezija na  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT scintigrafiji mogla bi se izbeći upotrebom SPECT/CT, što bi rezultiralo manjim brojem lažno negativnih nalaza [155,156] i učinilo eventualno poređenje nalaza sa nalazima PET/CT-a preciznijim.

**Rezultati primene morfoloških dijagnostičkih metoda u kohorti različitih neuroendokrinih tumora** pokazali su da je senzitivnost radioloških metoda bila diskretno niža (90,9%) u odnosu na  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, koja je iznosila 92,0%, a znatno viša u odnosu na  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT scintigrafiju, koja je iznosila 83,6%. Ovo je logično s obzirom na činjenicu da  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT predstavlja kombinovanu metodu i u sebi sadrži CT komponentu uz dodatnu vrednost PET-a i mogućnost brze vizualizacije celog tela. Takođe, poznato je da gama kamera ima nižu rezoluciju u odnosu na PET, CT i MR. Nasuprot ovome, specifičnost scintigrafije pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT je bila najviša (82,6%), znatno niža za  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT (66,7%) a najniža za morfološke metode (30,8%). Dobijeni rezultati potvrđuju da metode korišćene u nuklearnoj medicini



odražavaju i biološka svojstva promena i ne otkrivaju samo morfološke karakteristike kao radiološke metode, te su specifičnije za dijagnostiku NET. Takođe,  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT je specifičniji radiofarmak u odnosu na  $^{18}\text{F}$ -FDG, koji se koristi za dijagnostiku različitih vrsta tumora, a ređe za NET. Sveukupna tačnost je bila vrlo slična, s tim što je ipak prednost imao  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT (87,8%) u odnosu na scintigrafiju  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT (83,3%) i MDCT/MR (82,2%), što potvrđuje značaj primene svih metoda u dijagnostici NET. Rezultati iz literature [5,6,157,158] variraju u zavisnosti od toga koja je tomografska radiološka metoda primenjena i za koju lokalizaciju tumora ili metastatske bolesti, iznos za senzitivnost je 61,0- 82,0% i specifičnost 70,0- 86,0%.

Istraživanje Danti i sar. [158] je pokazalo negativnu povezanost radioloških karakteristika tumora sa semikvantitativnom analizom na scintigrafiji somatostatskih receptora, a pozitivnu povezanost sa  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT SUV vrednošću. Cwikla i sar. [159] preporučuju da se u dijagnostici GEP-NET-a, uzmu u obzir anatomske i funkcionalne metode, koje treba interpretirati zajedno. U njihovom istraživanju, dijagnostičke vrednosti CT i scintigrafije somatostatinskim analizima bile su slične kod dobro diferentovanih tumora, dok je kod slabije diferentovanih NET, CT bio u prednosti. Međutim u dijagnostici slabo diferentovanih tumora autori preporučuju  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. Naši rezultati i druga istraživanja ukazuju na značaj primene svih ispitanih metoda nuklearne medicine i radioloških metoda u dijagnostičkom algoritmu NET.

## 6. ZAKLJUČAK

1. Ispitane su i utvrđene funkcionalne karakteristike NET primenom radiofarmaka obeleženih gama emiterima ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) sa semikvantitativnom analizom, tako što su ispitivane karakteristike najčešće korišćenih radiofarmaka kod NET terminalnog ileuma i pankreasa primenom  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT, kao i medularnih karcinoma štitaste žlezde primenom  $^{99m}\text{Tc}$ -V-DMSA,  $^{123}\text{I}$ -MIBG i  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT. Naši rezultati pokazuju da je scintigrafija somatostatinskih receptora pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotida korisna za praćenje pacijenata nakon operacije neuroendokrinih neoplazmi ileocealnog regiona kao i posle operacija neuroendokrinih neoplazmi pankreasa. Scintigrafija somatostatinskih receptora, kao i scintigrafije pomoću  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-DMSA i  $^{123}\text{I}$ -MIBG su korisne metode u praćenju pacijenata sa medularnim karcinomom štitaste žlezde, posebno kao dopunsko ispitivanje uz  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. Scintigrafije somatostatinskih receptora i  $^{123}\text{I}$ -MIBG su dragocene u donošenju odluke o izboru terapije (hirurška intervencija, analozi somatostatina ili peptid-receptor radionuklidna terapija).

2. Ispitane su i utvrđene funkcionalne karakteristike NET primenom radiofarmaka obeleženih pozitronskim emiterima ( $^{18}\text{F}$ -FDG) u bolesnika sa medularnim karcinomima štitaste žlezde.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT je korisna metoda sa visokom dijagnostičkom tačnošću u otkrivanju sekundarnih depozita medularnog karcinoma kod pacijenata nakon radikalne operacije štitaste žlezde. Može se koristiti samostalno, ili u kombinaciji sa drugim metodama nuklearne medicine ( $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-DMSA,  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT,  $^{123}\text{I}$ -MIBG), posebno za razjašnjavanje FP i FN nalaza, ili u ispitivanju mogućnosti primene radionuklidne terapije pomoću  $^{131}\text{I}$ -MIBG ili obeleženih analoga somatostatina, posebno u slučajevima kada pozitronski radiofarmaci nisu dostupni ( $^{18}\text{F}$ -FDOPA i  $^{68}\text{Ga}$ -peptidi).

3. Ispitane su i utvrđene funkcionalne karakteristike NET primenom radiofarmaka obeleženih gama emiterima,  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT sa semikvantitativnom analizom u grupi različitih NET. Takođe su ispitane i utvrđene funkcionalne karakteristike NET primenom radiofarmaka obeleženih pozitronskim emiterima ( $^{18}\text{F}$ -FDG) sa semikvantitativnom analizom u istoj grupi bolesnika, kao i korelacija između funkcionalnih karakteristika NET dobijenih primenom gama emitera i pozitronskih emitera. Naši rezultati pokazuju da je  $^{99m}\text{Tc}$ -TCT scintigrafija korisna tehnika u otkrivanju primarnih NET-ova različitim lokalizacijama sa ekspresijom somatostatinskih receptora, kao i regionalnim ili udaljenim metastazama.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT nije modalitet izbora u otkrivanju i određivanju stadijuma dobro diferentovanih NET-ova, dok u NET G2 i G3 tumorima ima visoku

osetljivost sa pozitivnom korelacijom između SUVmax i Ki67. Viši Krenningov skor i SUVmax se mogu smatrati prediktorima razvoja bolesti. Ove dve metode mogu biti korisne ako se koriste pojedinačno ili komplementarno u dijagnostici pacijenata sa NET različitih lokalizacija. Njihova komplementarna upotreba mogla bi biti korisna i za praćenje pacijenata sa NET-om na različitim terapijama, uključujući analoge somatostatina, peptid-receptor radionuklidnu terapiju ili čak sistemsku hemoterapiju.

4. Poređenjem metoda nuklearne medicine i morfoloških metoda ustanovljeno je da je najsenzitivnija metoda u detekciji i praćenju NET  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, zatim radiološke tomografske metode, dok je najmanje senzitivna scintigrafija somatostatinskih receptora. Nasuprot ovom, scintigrafija somatostatinskih receptora je najspecifičnija metoda, za njom  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, dok su najmanje specifične radiološke metode. Sve ispitane metode nuklearne medicine, kao i radiološke tomografske metode su dragocene u dijagnostici i praćenju pacijenata sa neuroendokrinim tumorima i imaju svoje mesto u dijagnostičkom algoritmu.

5. Očekuje se da razvoj novih radiofarmaka za dijagnostiku, radiovođene operacije i radionuklidnu terapiju još više doprinese ranoj dijagnostici i personalizovanom lečenju bolesnika sa NET sa dužim preživljavanjem uz dobar kvalitet života.

## 7. LITERATURA

1. Hofland J, Kaltsas G, De Herder W. Advances in the Diagnosis and management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocrine Reviews*. 2020;41:371-403.
2. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61–72.
3. Hofland J, Zandee WT, de Herder WW. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(11):656–669.
4. Kloppel G, La Rosa S. Ki67 labeling index: assessment and prognostic role in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Virchows Arch*. 2018;472(3):341–349.
5. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. Antibes Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212–244.
6. Ito T, Jensen RT. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: recent advances, controversies, unresolved issues, and roles in management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):15–24.
7. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007;48(4):508–518.
8. Caramella C, Dromain C, De Baere T, et al. Endocrine pancreatic tumours: which are the most useful MRI sequences? *Eur Radiol*. 2010;20(11):2618–2627.
9. Brenner R, Metens T, Bali M, Demetter P, Matos C. Pancreatic neuroendocrine tumor: added value of fusion of T2-weighted imaging and high b-value diffusion-weighted imaging for tumor detection. *Eur J Radiol*. 2012;81(5):e746–e749.
10. D'Assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2013;268(2):390–399.
11. Oberg K, Krenning E, Sundin A, et al. A Delphic consensus assessment: imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management. *Endocr Connect*. 2016;5(5):174–187.

12. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(23):3678–3684.
13. Weynand B, Borbath I, Bernard V, et al. Pancreatic neuroendocrine tumour grading on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: high reproducibility and inter-observer agreement of the Ki-67 labelling index. *Cytopathology.* 2014;25(6):389–395.
14. Jacques AE, Sahdev A, Sandrasagara M, et al. Adrenal pheochromocytoma: correlation of MRI appearances with histology and function. *Eur Radiol.* 2008;18:2885–2892.
15. Naswa N, Sharma P, Kumar A, et al. Gallium-68-DOTA-NOC PET/CT of Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Prospective Single-Center Study. *AJR.* 2011;197:1221–1228.
16. Kjaer A, Knigge U. Use of radioactive substances in diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50:740-7.
17. Artiko V, Sobic-Saranovic D, Pavlovic S, et al. The clinical value of scintigraphy of neuroendocrine tumors using (<sup>99m</sup>Tc)-HYNIC-TOC. *J BUON.* 2012;17:537-42.
18. Ginj M, Zhang H, Waser B, et al. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:16436-41.
19. Fani M, Braun F, Waser B, et al. Unexpected sensitivity of sst2 antagonists to N-terminal radiometal modifications. *J Nucl Med.* 2012;53:1481-9.
20. Wild D, Fani M, Behe M, et al. First clinical evidence that imaging with somatostatin receptor antagonists is feasible. *J Nucl Med.* 2011;52:1412-7.
21. Reubi JC, Schar JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med.* 2000;27:273-82.
22. Fani M, Nicolas GP, Wild D. Somatostatin Receptor Antagonists for Imaging and Therapy. Review. *J Nucl Med.* 2017;58(Suppl 2):61S-66S.
23. Koopmans KP, Neels ON, Kema IP, et al. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;71:199-213.
24. Maecke HR, Reubi JC. Somatostatin receptors as targets for nuclear medicine imaging and radionuclide treatment. *J Nucl Med.* 2011;52:841–844.

25. Sobic-Saranovic DP, Pavlovic SV, Artiko VM, et al. The utility of two somatostatin analog radiopharmaceuticals in assessment of radiologically indeterminate pulmonary lesions. *Clin Nucl Med*. 2012;37:14-20.
26. Pavlovic S, Artiko V, Sobic-Saranovic D, et al. The utility of Tc-99m-EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy for assessment of lung lesions in patients with neuroendocrine tumors. *Neoplasma*. 2010;57:68-73.
27. Reubi JC, Erchegyi J, Cescato R, Waser B, Rivier JE. Switch from antagonist to agonist after addition of a DOTA chelator to a somatostatin analog. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1551–1558.
28. Ginj M, Zhang H, Eisenwiener KP, et al. New pansomatostatin ligands and their chelated versions: affinity profile, agonist activity, internalization, and tumor targeting. *Clin Cancer Res*. 2008;14:2019–2027.
29. Dalm VA, van Hagen PM, Krenning EP. The role of octreotide scintigraphy in rheumatoid arthritis and sarcoidosis. *Q J Nucl Med*. 2003;47:270-8.
30. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, et al. <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1441-8.
31. Johnbeck CB, Knigge U, Kjaer A. Somatostatin receptor imaging with PET tracers of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol*. 2014;10:2259–77.
32. Todorovic-Tirnanic M, Pavlovic S, Sobic-Saranovic D, Artiko V, Obradovic. Contemporary Nuclear Medicine Diagnostics of Neuroendocrine Tumors. *Srp Arh Celok Lek*. 2015;143:108-115.
33. Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V, et al. Comparison of the pharmacokinetics of Ga-68-DOTATOC and [F-18]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for Y-90-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imag*. 2006;33:1115–22.
34. Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of Somatostatin Receptor Agonist and Antagonist for Peptide Receptor Radionuclide Therapy: A Pilot Study. *J Nucl Med*. 2014; 55 (8): 1248-1252.
35. Nicolas GP, Schreiter N, Kaul F, et al. Sensitivity comparison of <sup>68</sup>Ga-OPS202 and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective phase II imaging study. *J Nucl Med*. 2018;59:915–921.

36. Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, et al.  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE PET for Neuroendocrine Tumors: A Prospective Head-to-Head Comparison with  $^{111}\text{In}$ -DTPA--Octreotide in 112 Patients. *J Nucl Med.* 2015;56:847–854.
37. Hanaoka H, Tominaga H, Yamada K et al. Evaluation of  $(^{64}\text{Cu})$ -labeled DOTA-D-Phe(1)-Tyr (3)-octreotide ( $(^{64}\text{Cu})$ -DOTA-TOC) for imaging somatostatin receptor-expressing tumors. *Ann Nucl Med.* 2009;23:559–567.
38. Boschi A, Martini P, Janevik-Ivanovska E, Duatti A. The emerging role of copper-64 radiopharmaceuticals as cancer theranostics. *Drug Discov Today.* 2018 Aug;23(8):1489-1501.
39. Wadas TJ, Eiblmaier M, Zheleznyak A, et al. Preparation and biological evaluation of  $^{64}\text{Cu}$ -CB-TE2A-sst2-ANT, a somatostatin antagonist for PET imaging of somatostatin receptor–positive tumors. *J Nucl Med.* 2008;49:1819–1827.
40. Calabrò D, Argalia G, Ambrosini V. Role of PET/CT and Therapy Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(12):E1059.
41. Shapiro B, Gross MD. Radiochemistry, biochemistry, and kinetics of  $^{131}\text{J}$ -metaiodobenzylguanidine, (MIBG) and  $^{123}\text{J}$ -MIBG: clinical implications of the use of  $^{123}\text{J}$ -MIBG. *Med Pediatr Oncol.* 1987;15:170–7.
42. Bar-Sever Z, Biassoni L, Shulkin B, et al. Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(11):2009–24.
43. Pandit-Taskar N, Modak S. Norepinephrine Transporter as a Target for Imaging and Therapy. *J Nucl Med.* 2017; 58(Suppl 2): 39S–53S.
44. Shapiro B, Gross MD, Shulkin B. Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12:469–475.
45. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy,  $^{123}\text{J}$ -MIBG scintigraphy, and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. *J Nucl Med.* 2010;51:704–12.
46. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, et al.  $^{131}\text{J}/^{123}\text{J}$ -Metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2010;37:2436–2446.
47. Denoyer D, Perek N, Le Jeune N, Frere D, Dubois F. Evidence that  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA uptake is mediated by NaPi cotransporter type III in tumour cell lines. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2004;31:77-84.

48. Shukla J, Rai Mittal B. Dimercaptosuccinic acid: A multifunctional cost effective agent for imaging and therapy. *Indian J Nucl Med.* 2015;30:295–302.
49. Ohta H, Endo K, Fujita T, et al. Clinical evaluation of tumour imaging using  $^{99\text{Tc}}(\text{V})\text{m}$  dimercaptosuccinic acid, a new tumour-seeking agent. *Nucl Med Commun.* 1988;9(2):105-16.
50. Kurtaran A, Scheuba C, Kaserer K, et al. Indium-111-DTPA-D-Phe-1-octreotide and technetium-99m-(V)-dimercaptosuccinic acid scanning in the preoperative staging of medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1998;39:1907–9.
51. Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K, et al. Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med.* 2001;28:1671–6.
52. Clarke SE, Lazarus CR, Wraight P, Sampson C, Maisey MN. Pentavalent [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]DMSA, [ $^{131}\text{I}$ ]MIBG, and [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]MDP--an evaluation of three imaging techniques in patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med.* 1988;29:33-38.
53. Adams S, Acker P, Lorenz M, Staib-Sebler E, Hor G. Radioisotope-guided surgery in patients with pheochromocytoma and recurrent medullary thyroid carcinoma – a comparison of preoperative and intraoperative tumor localization with histopathologic findings. *Cancer.* 2001;92:263–70.
54. Plathow C, Weber WA. Tumor cell metabolism imaging. *J Nucl Med.* 2008;49(suppl):43S–63S.
55. Balogova S, Talbot JN, Nataf V et al.  $^{18}\text{F}$ -Fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:943–966.
56. Neels OC, Koopmans KP, Jager PL, et al. Manipulation of [ $^{11}\text{C}$ ]-5-hydroxytryptophan and 6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine accumulation in neuroendocrine tumor cells. *Cancer Res.* 2008;68:7183–7190.
57. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with  $^{18}\text{F}$ -dihydroxy-phenyl-alanine and  $^{11}\text{C}$ -5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2008;26:1489–95.
58. Nock BA, Kaloudi A, Lymperis E, et al. Theranostic perspectives in prostate cancer with the gastrin-releasing peptide receptor antagonist neobomb1: Preclinical and first clinical results. *J Nucl Med.* 2017;58:75–80.



59. Luo Y, Pan Q, Yao S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor PET/CT with <sup>68</sup>Ga-nota-exendin-4 for detecting localized insulinoma: A prospective cohort study. *J Nucl Med.* 2016;57:715–720.
60. Roosenburg S, Laverman P, Joosten L, et al. PET and SPECT imaging of a radiolabeled minigastrin analog conjugated with DOTA, NOTA and NODAGA and labeled with Cu, Ga and In *Mol Pharm.* 2014;11:3930–3937.
61. Kunikowska J, Ziemnicka K, Pawlak D, et al. Medullary thyroid carcinoma—PET/CT imaging with <sup>68</sup>Ga-labelled gastrin and somatostatin analogues. *Endokrynol Pol.* 2016;67:68–71.
62. Pawlak D, Rangger C, Kolenc Peitl P, et al. From preclinical development to clinical application: Kit formulation for radiolabelling the minigastrin analogue cp04 with In-111 for a first-in-human clinical trial. *Eur J Pharm Sci.* 2016;85: 1–9.
63. Gourni E, Wase B, Clerc P, et al. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor: A novel target for neuroendocrine tumor imaging – first preclinical studies. *J Nucl Med.* 2014;55:976–982.
64. Collamati F, Maccora D, Alfieri S, et al. Radioguided surgery with beta(-) radiation in pancreatic Neuroendocrine Tumors: a feasibility study. *Sci Rep.* 2020 Mar 4;10(1):4015.
65. El Lakis M, Gianakou A, Nockel P, et al. Radioguided Surgery With Gallium-68 Dotatate for Patients With Neuroendocrine Tumors. *JAMA Surg.* 2019;154(1):40-45.
66. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging. *Semin Nucl Med.* 2002;32(2):84-91.
67. European Neuroendocrine Tumor Registry: [https://enets.org/the\\_registry.html](https://enets.org/the_registry.html)
68. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med.* 1997;38:853-858.
69. Maxwell JE, Sherman SK, Menda Y, et al. Limitations of somatostatin scintigraphy in primary small bowel neuroendocrine tumors. *J Surg Res.* 2014;190:548-553.
70. Van Adrichem RC, Kamp K, van Deurzen CH, et al. Is There an Additional Value of Using Somatostatin Receptor Subtype 2a Immunohistochemistry Compared to Somatostatin Receptor Scintigraphy Uptake in Predicting Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Response? *Neuroendocrinol.* 2016;103:560-566.

71. Bednarczuk T, Bolanowski M, Zemczak A, et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017;68:223-236.
72. Pape UF, Niederle B, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinol.* 2016;103:144-152.
73. Al Bulushi N, Al Suqri B, Al Aamri M, et al. Diagnostic accuracy of technetium-<sup>99m</sup>-octreotide in imaging neuroendocrine tumors, Oman hospital experience with literature review. *World J Nucl Med.* 2019;18:137-142.
74. Saponjski J, Macut D, Sobic-Saranovic D, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in the follow up of neuroendocrine neoplasms of appendix. *World J Clin Cases.* 2020 Sep 6;8(17):3697-3707.
75. Safioleas MC, Moulakakis KG, Kontzoglou K, et al. Carcinoid tumors of the appendix. Prognostic factors and evaluation of indications for right hemicolectomy. *Hepatogastroenterol.* 2005;52:123-127.
76. Spallitta SI, Termine G, Stella M, Calistro V, Marozzi P. Carcinoid of the appendix. A case report. *Minerva Chir.* 2000;55:77-87.
77. Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, et al. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. *Hepatogastroenterol.* 2005;52:731-741.
78. Hoegerle S, Nitzsche EU, Stumpf A, et al. Incidental appendix carcinoid. Value of somatostatin receptor imaging. *Clin Nucl Med.* 1997;22:467-469.
79. Fornaro R, Frascio M, Sticchi C, et al. Appendectomy or right hemicolectomy in the treatment of appendiceal carcinoid tumors? *Tumori.* 2007;93:587-590.
80. Carrasquillo JA, Chen CC. Molecular imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol.* 2010;37:662-679.
81. Toumpanakis C, Standish RA, Baishnab E, Winslet MC, Caplin ME. Goblet cell carcinoid tumors (adenocarcinoid) of the appendix. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:315-322
82. Holt N, Grønbaek H. Goblet cell carcinoids of the appendix. *Sci World J.* 2013;2013:543696.

83. Saponjski J, Sobic Saranovic D, Macut D, et al. The role of somatostatin receptor scintigraphy in the diagnosis and follow up of the pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Nucl Technol Radiat Prot.* 2020;35(3):261-267.
84. Artiko V, Afgan A, Petrovic J, et al. Evaluation of neuroendocrine tumors with <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC TOC. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19(2):99-103.
85. Rubenthaler J, Auernhammer C, Harun I, Ricke J, Cyran C. Neuroendocrine tumors of the stomach, duodenum and pancreas: Value of (hybrid) radiological diagnostics. *Radiologe.* 2019 Nov;59(11):961-967.
86. Briganti V, Cuccurullo V, Di Stasio GD, Mansi L. Gamma Emitters in Pancreatic Endocrine Tumors Imaging in the PET Era: Is there a Clinical Space for <sup>99m</sup>Tc-peptides? *Curr Radiopharm.* 2019;12(2):156-170.
87. Al-Chalabi H, Cook A, Ellis C, Patel CN, Scarsbrook AF. Feasibility of a streamlined imaging protocol in technetium-<sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd somatostatin receptor SPECT/CT. *Clin Radiol.* 2018;73(6):527-534.
88. Etchebehere EC, de Oliveira Santos A, Gumz B, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT, <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial. *J Nucl Med.* 2014;55(10):1598-604.
89. Dromain C, Déandréis D, Scoazec JY, et al. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Diagn Interv Imag.* 2016;97(12):1241-1257.
90. Hasegawa S, Kobayashi N, Tokuhisa M, et al. Clinical Usefulness of Somatostatin Receptor Scintigraphy in Japanese Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Digestion.* 2017;96(1):13-20.
91. Alexandraki KI, Pizani M, Uri I, et al. The prognosis and management of neuroendocrine neoplasms-related metastatic bone disease: lessons from clinical practice. *Endocrine.* 2019 Jun;64(3):690-701.
92. Ilhan H, Fendler WP, Cyran CC, et al. Impact of (68)Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):164-71.
93. Virgolini I, Kurtaran A, Leimer M, et al. Location of a VIPoma by iodine-123-vasoactive intestinal peptide scintigraphy. *J Nucl Med.* 1998;39(9):1575-9.

94. Yamaga LY, Neto GC, da Cunha ML, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC increased uptake can mimic malignancy in the pancreas uncinata process at somatostatin receptor SPECT/CT. *Radiol Med*. 2016;121(3):225-8.
95. De Herder WW. GEP-NETs update: Functional localisation and scintigraphy in neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract and pancreas (GEP-NETs). *Eur J Endocrinol*. 2014;170:173–183.
96. Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):803-18.
97. Severi S, Nanni O, Bodei L, et al. Role of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in patients treated with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imag*. 2013;40(6):881-8.
98. Buscombe JR, Cwikla JB, Caplin ME, Hilson AJ. Long-term efficacy of low activity meta- $^{131}\text{I}$ -Iodobenzylguanidine therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours depends on initial response. *Nucl Med Commun*. 2005;26(11):969-76.
99. Zani A, Nah SA, Ron O, et al. The predictive value of preoperative fluorine-18-L-3,4-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography–computed tomography scans in children with congenital hyperinsulinism of infancy. *J Pediatr Surg*. 2011;46(1):204-8.
100. Walker RC, Smith GT, Liu E, et al. Measured human dosimetry of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. *J Nucl Med*. 2013;54(6):855-60.
101. Grimes J, Celler A, Birkenfeld B, et al. Patient-specific radiation dosimetry of  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-Tyr3-octreotide in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2011;52(9):1474-81.
102. Medina-Garcia V, Ocampo-García BE, Ferro-Flores G, et al. A freeze-dried kit formulation for the preparation of Lys(27)( $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC)-Exendin(9-39)/ $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotide to detect benign and malignant insulinomas. *Nucl Med Biol*. 2015;42(12):911-6.
103. Sun M, Luo Y, You Y, et al. Ectopic insulinoma: case report. *BMC Surg*. 2019;19(1):197.
104. Antwi K, Nicolas G, Fani M, Christ E, Wild D. Volume Replacement Fluid Demarks Benign Insulinoma With  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Exendin-4 PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2019;44(5):e347-e348.
105. Brom M, Oyen WJ, Joosten L, Gotthardt M, Boerman OC.  $^{68}\text{Ga}$ -labelled exendin-3, a new agent for the detection of insulinomas with PET. *Eur J Nucl Med Mol Imag*. 2010;37(7):1345-55.
106. Mihalache O, Doran H, Poiană C, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors - Case Series and Literature Review. *Chirurgia (Bucur)*. 2019;114(5):630-638.

107. Fujimori N, Miki M, Lee L, et al. Natural history and clinical outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms based on the WHO 2017 classification; a single-center experience of 30 years. *Pancreatol.* 2020;20(4):709-715.
108. Saponjski J, Macut D, Sobic Saranovic D, Radovic B, Artiko V. Clinical relevance of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the postoperative follow-up of patients with history of medullary thyroid cancer. *Radiol Oncol.* 2021; 55(1):18-25.
109. Putzer D, Kroiss A, Waitz D, et al. Somatostatin receptor PET in neuroendocrine tumours: <sup>68</sup>Ga-DOTA0,Tyr3-octreotide versus <sup>68</sup>Ga-DOTA0-lanreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2013;40:364-72.
110. Golubic AT, Pasini Nemir E, Zuvic M, et al. The value of <sup>18</sup>F-DOPA PET/CT in patients with medullary thyroid carcinoma and increased calcitonin values. *Nucl Med Commun.* 2017;38:636-41.
111. Gomez-Camarero P, Ortiz-de Tena A, Borrego-Dorado I, et al. Evaluation of efficacy and clinical impact of <sup>18</sup>F-FDG-PET in the diagnosis of recurrent medullary thyroid cancer with increased calcitonin and negative imaging test. *Rev Esp Med Nucl Imag Mol.* 2012;31:261-6.
112. Ozkan E, Soydal C, Kucuk ON, Ibis E, Erbay G. Impact of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for detecting recurrence of medullary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2011;32:1162-8.
113. Skoura E, Rondogianni P, Alevizaki M, et al. Role of [(18)F]FDG-PET/CT in the detection of occult recurrent medullary thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2010;31:567-75.
114. Ambrosini V, Tomassetti P, Franchi R, Fanti S. Imaging of NETs with PET radiopharmaceuticals. *Q J Nucl Med Mol Imag.* 2010;54:16-23.
115. de Groot JW, Links TP, Jager PL, Kahraman T, Plukker JT. Impact of <sup>18</sup>F-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:786-94.
116. Khan N, Oriuchi N, Higuchi T, Endo K. Review of fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the follow-up of medullary and anaplastic thyroid carcinomas. *Cancer Contr.* 2005;12:254-60.
117. Rubello D, Rampin L, Nanni C, et al. The role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in detecting metastatic deposits of recurrent medullary thyroid carcinoma: a prospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:581-6.

118. Oudoux A, Salaun PY, Bournaud C, et al. Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma treated with anticarcinoembryonic antigen-targeted radioimmunotherapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4590-7.
119. Ong SC, Schoder H, Patel SG, et al. Diagnostic accuracy of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *J Nucl Med.* 2007;48:501-7.
120. Trimboli P, Giovanella L, Crescenzi A, et al. Medullary thyroid cancer diagnosis: an appraisal. *Head Neck.* 2014;36:1216-23.
121. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25:567-610.
122. Rufini V, Treglia G, Perotti G, et al. Role of PET in medullary thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol.* 2008;33:67-73.
123. Giovanella L, Treglia G, Iakovou I, et al. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Img.* 2020;47:61-77.
124. Verga U, Muratori F, Di Sacco G, Banfi F, Libroia A. The role of radiopharmaceuticals MIBG and (V) DMSA in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Henry Ford Hosp Med J.* 1989;37:175-7.
125. Ugur O, Kostakglu L, Guler N, et al. Comparison of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (V)-DMSA,  $^{201}\text{Tl}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI imaging in the follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Eur J Nucl Med.* 1996;23:1367-71.
126. Adams S1, Baum RP, Hertel A, et al. Comparison of metabolic and receptor imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma with histopathological findings. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:1277-83.
127. Howe TC, Padhy AK, Loke K, et al. Role of Tc-99m-DMSA (V) scanning and serum calcitonin monitoring in the management of medullary thyroid carcinoma. *Singapore Med J.* 2008;49:19-22.
128. Clarke S, Ell PJ, Gambhir SS. In: Medullary thyroid cancer. Third edition. In: Clarke S, Ell PJ, Gambhir SS, editors. London: Churchill Livingstone; 2004. pp.165-74.
129. Skoura E. Depicting medullary thyroid cancer recurrence: the past and the future of nuclear medicine imaging. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11:e8156.

130. Szakall S Jr, Esik O, Bajzik G, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2002;43:66-71.
131. Luster M, Karges W, Zeich K, et al. Clinical value of 18-fluorine-fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20:527-33.
132. Yamaga LYI, Cunha ML, Campos Neto GC, et al.  $(^{68}\text{Ga})$ -DOTATATE PET/CT in recurrent medullary thyroid carcinoma: a lesion-by-lesion comparison with  $(^{111}\text{In})$ -octreotide SPECT/CT and conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imag*. 2017;44:1695-701.
133. Budiawan H, Salavati A, Kulkarni HR, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy of treatment-refractory metastatic thyroid cancer using  $(^{90}\text{Y})$ trium and  $(^{177}\text{Lu})$ lutetium labeled somatostatin analogs: toxicity, response and survival analysis. *Am J Nucl Med Mol Imag*. 2013;4:39-52.
134. Kushchayev SV, Kushchayeva YS, Tella SH, et al. Medullary thyroid carcinoma: an update on imaging. *Thyroid Res*. 2019;7:1893047.
135. Lee SW, Shim SR, Jeong SY, Kim SJ. Comparison of 5 different PET radiopharmaceuticals for the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma: a network meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2020;45:341-8.
136. Garai I, Barna S, Nagy G, et al. Limitations and pitfalls of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2016;19(2):93-8.
137. Zandieh S, Schutz M, Bernt R, et al. An incidentally found inflamed uterine myoma causing low abdominal pain, using  $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ -tektrotyd single photon emission computed tomographyCT hybrid imaging. *Korean J Radiol*. 2013;14:841-4.
138. Sergieva S, Robev B, Dimcheva M, et al. Clinical application of SPECT-CT with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Tektrotyd in bronchial and thymic neuroendocrine tumors (NETs). *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2016;19:81-7.
139. Prasad V, Ambrosini V, Alavi A, et al. PET/CT in neuroendocrine tumors: evaluation of receptor status and metabolism. *PET Clin*. 2007;2:351–375.
140. Zhang P, Yu J, Li J, et al. Clinical and Prognostic Value of PET/CT Imaging with Combination of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{18}\text{F}$ -FDG in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2018:2340389.

141. Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, et al. Performance of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 ( $\geq 10\%$ ) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:665–671.
142. Sharma P, Singh H, Bal C, et al. PET/CT imaging of neuroendocrine tumors with  $^{68}\text{Ga}$ -labeled somatostatin analogues: An overview and single institutional experience from India. *Indian J Nucl Med.* 2014;29:2-12.
143. Bucau M, Laurent-Bellue A, Poté N, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG Uptake in Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors Correlates with Both Ki-67 and VHL Pathway Inactivation. *Neuroendocrinol.* 2018;106:274-282.
144. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al. Comparison of the Impact of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2011;58:91–96.
145. Kayani I, Bomanji JB, Groves A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{18}\text{F}$ -FDG. *Cancer.* 2008;112:2447-2455.
146. Carideo L, Prospero D, Panzuto F, et al. Role of Combined  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-SST Analogues and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the Management of GEP-NENs: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2019;8:1032.
147. Hope TA, Calais J, Zhang L, et al.  $^{111}\text{In}$ -Pentetreotide Scintigraphy Versus  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET: Impact on Krenning Scores and Effect of Tumor Burden. *J Nucl Med.* 2019;60:1266-1269.
148. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al.  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2010;16:978-85.
149. Bahri H, Laurence L, Edeline J, et al. High Prognostic Value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET for Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Long-Term Evaluation. *J Nucl Med.* 2014;55:1786-1790.
150. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, et al. Predictive value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med.* 2009;50:858-64.
151. Sansovini M, Severi S, Ianniello A, et al. Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imag.* 2017;44:490-499.



152. Strosberg JR, Wolin EM, Chasen B, et al. NETTER-1 phase III: Progression-free survival, radiographic response, and preliminary overall survival results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate. *J Clin Oncol*. 2016;34:194-194.
153. Hindie E. The NETPET Score: Combining FDG and Somatostatin Receptor Imaging for Optimal Management of Patients with Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *Theranostics*. 2017;7:1159-1163.
154. Chan DL, Pavlakis N, Schembri GP, et al. Dual Somatostatin Receptor/FDG PET/CT Imaging in Metastatic Neuroendocrine Tumours: Proposal for a Novel Grading Scheme with Prognostic Significance. *Theranostics*. 2017;7:1149-1158.
155. Saponjski J, Macut D, Sobić Saranović D, et al. Diagnostic and prognostic value of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd scintigraphy and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in a single center cohort of neuroendocrine tumors. *AMS*. 2021 (in press)
156. Saponjski J, Macut D, Sobić Saranović D. Radionuclide imaging of neuroendocrine tumors. *MedPodml*. 2020;71(3):1-7.
157. Putzer D, Gabriel M, Henninger B, et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor:  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. *J Nucl Med*. 2009;50(8):1214–1221.
158. Danti G, Berti V, Abenavoli E, et al. Diagnostic imaging of typical lung carcinoids: relationship between MDCT,  $^{111}\text{In}$ -Octreoscan and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET imaging features with Ki-67 index. *Radiol Med*. 2020 Aug;125(8):715-729.
159. Cwikla JB, Nasierowska-Guttmejer A, Jeziorski KG, et al. Diagnostic imaging approach to gastro-entero-pancreatic carcinomas of neuroendocrine origin - single NET center experience in Poland. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28(6):789-800.

## **SKRAĆENICE**

**AP**- anteroposteriorni

**CI**- indeks poverenja

**DMSA(V)**- petovalentna dimerkaptosukcinilna kiselina

**DOPA**- dihidroksifenilalaninom

**DOPAMIN**- dihidroksifeniletilaminom

**DOTA**- dodekantetraacetat

**DOTATATE**- DOTA-(Tyr3)-octreotate

**DOTATOC**- DOTA<sup>0</sup>-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>octreotide

**DOTANOC**- DOTA,1-Nal(3)]-octreotide

**DTPA**- dietilentriaminpentaacetat

**ENET**- Evropski neuroendokrini registar

**FDA**- fluorodopamin

**FDG**- fluordeoksiglukoza

**FN**- lažno negativni

**FP**- lažno pozitivni

**G**- gradus, stepen diferencijacije tumora

**GEP**- gastroeneteropankreatični

**GIP**- gastrični inhibitorni polipeptid

**GLP**- glukagon-like peptid

**GLP-1R**- eksendin

**GLUT1**- transporter za glukozu

**HTP**- 5-hidroksitriptofan

**Ki67**- Indeks proliferacije

**MDCT**- multidetektorska kompjuterizovana tomografija

**MIBG**- metajodobenzilgvanidinom

**MIP**- projekcija maksimalnog intenziteta

**MR**- magnetna rezonanca

**MTC**- medularni karcinom stitaste zlezde

**NEN**- neuroendokrinih neoplazmi

**NET**- Neuroendokrini tumori

**NODAGA**- 1,4,7-triazaciklononan,1-glutarat-4,7-acetat

**NPV**- negativna prediktivna vrednost

**PA**- posteroanteriorni

**PanNEN**- neuroendokrine neoplazme pankreasa

**PET/CT**- pozitronska emisiona tomografija sa kompjuterizovanom tomografijom

**PFS**- preživljavanje bez progresije bolesti

**PPV**- pozitivna prediktivna vrednost

**PRRT**- peptid-receptor radionuklidna terapija

**SD**- standardna devijacija

**SPECT**- kompjuterizovana tomografija pojedinačnim fotonima

**SSR**- Scintigrafija somatostatinskih receptora

**SUVmax**- standardizovana maksimalna vrednost preuzimanja

**TCT**- hidrazinonikotiril-Tyr3- oktreatid, HYNIC-TOC, Tektrotyd

**TETA**- Trientin

**TN**- stvarno negativni

**TP**- stvarno pozitivni

**UZ**- ultrazvuk

**VIP**- vazoaktivni polipeptid

**WHO**- Svetska Zdravstvena Organizacija

<sup>64,67</sup>**Cu**- Bakar-64, 67

<sup>18</sup>**F**- Fluor-18

<sup>68</sup>**Ga**- Galijum-68

<sup>68</sup>**Ge**- Germanijum-68

<sup>111</sup>**In**- Indijum -111

<sup>90</sup>**Y**- Itrijum-90,

<sup>131/123/124</sup>**I**- Jod-131/123/124

<sup>177</sup>**Lu**- Lutecijum-177

<sup>99m</sup>**Tc**- Tehnecijum-99m

<sup>11</sup>**C**- Ugljenik-11

## BIOGRAFIJA

Jelena M. Petrović rođena je 1991. godine u Beogradu, gde je završila osnovnu školu i tri razreda gimnazije. Četvrti razred gimnazije je završila u Kansas Sitiju, SAD. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 2010., a diplomirala juna 2016. godine sa prosečnom ocenom 9,38. U toku studija je bila stipendista Ministarstva nauke, prosvete i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Oktoobra 2016. godine upisala je Specijalističke akademske studije, modul Nuklearna medicina, a završni rad pod nazivom "Pozitronska emisija tomografija/kompjuterizovana tomografija u otkrivanju infekcija i zapaljenja kardiovaskularnog sistema" odbranila u januaru 2018. godine pod mentorstvom prof. dr Nebojše Petrovića. Od oktobra 2017. godine pohađa Doktorske studije iz oblasti Radiologije i nuklearne medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. U oktobru 2019. godine odobrena joj je tema doktorske disertacije "Procena vrednosti nuklearno-medicinskih metoda zasnovanih na upotrebi gama i pozitronskih emitera u otkrivanju i praćenju neuroendokrinih tumora", a za mentore su određeni prof. dr Dragana Šobić Šaranović i prof. dr. Đuro Macut. Specijalizaciju iz nuklearne medicine je upisala aprila 2017. godine, od kada je zaposlena u Centru za nuklearnu medicinu sa pozitronskom emisijom tomografijom Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Septembra 2020. godine izabrana je u zvanje istraživača saradnika na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Autor je ili koautor 2 poglavlja u knjizi vodećeg međunarodnog značaja, 13 radova sa JCR liste, jednog poglavlja u domaćoj monografiji. Učestvovala je na više kongresa i sastanaka u zemlji i inostranstvu, kao i na usavršavanjima u organizaciji Evropskog udruženja nuklearne medicine i Međunarodne agencije za atomsku energiju. Govori engleski i nemački jezik. Dvadeset i dve godine se aktivno bavila folklorom.

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора            Јелена М. Петровић (претходно Шапоњски)  
Број индекса                        5013/17

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Процена вредности нуклеарно-медицинских метода заснованих на примени гама и позитронских емитера у детекцији и праћењу неуроендокриних тумора“

- Резултат сопственог истраживачког рада;
- Да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- Да су резултати коректно наведени и
- Да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

**Потпис аутора**

У Београду, 22.02.2021.



**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског  
рада**

Име и презиме аутора      Јелена М. Петровић (претходно Шапоњски)  
Број индекса                      5013/17  
Студијски програм              докторске студије  
Наслов рада                      „Процена вредности нуклеарно-медицинских метода заснованих  
на примени гама и позитронских емитера у детекцији и праћењу неуроендокриних тумора“  
Ментор                              Проф. др Драгана Шобић Шарановић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 22.02.2021.



## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Процена вредности нуклеарно-медицинских метода заснованих на примени гама и позитронских емитера у детекцији и праћењу неуроендокриних тумора“, која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

**Потпис аутора**

У Београду, 22.02.2021.



**1. Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

**2. Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

**3. Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

**4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

**5. Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

**6. Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.