

PET somatostatinových receptorů nad rámec neuroendokrinních nádorů gastrointestinálního traktu – přehled literatury

Somatostatin receptor PET beyond the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract – the review of literature

Zogala D.

Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: PET somatostatinových receptorů (SSR) je zavedenou funkční zobrazovací modalitou v diagnostice neuroendokrinních nádorů (NET) gastroenteropankreatického origa (GEP). Má však velké potenciální uplatnění i u dalších klinických jednotek. **Cíl:** Přehled literatury analyzující efektivitu SSR PET u diagnóz nad rámec GEP-NET. **Závěr:** SSR PET zpřesňuje diagnostiku zejména plicních NET, feochromocytomu a paragangliomu, u kterých může mít významný dopad na léčbu a klinický postup. Umožňuje přesné stanovení rozsahu meningeomů, přispívá u nich k preciznější definici cílových objemů radioterapie, citlivě detekuje reziduum či rekurenci. Přínosnou modalitou může být u syndromů mnohočetné endokrinní neoplazie a při lokalizaci zdroje ektopického Cushingova syndromu. Může být použita u medulárního karcinomu štítné žlázy. Nezastupitelnou roli má při indikaci a monitoraci efektu peptid-receptor radionuklidové terapie v rámci teranostického konceptu.

Klíčová slova

PET – PET/CT – PET/MR – somatostatin

Summary

Background: PET of the somatostatin receptors (SSR) is a well-established functional imaging modality in the diagnosis of the neuroendocrine tumours (NET) of the gastro-entero-pancreatic origin (GEP). However, it can have a major impact also in other clinical entities. **Purpose:** To present a literature review focusing on the effectivity of SSR PET in the diagnosis beyond GEP NET. **Conclusion:** SSR PET provides an accurate diagnosis of pulmonary NET, pheochromocytoma and paraganglioma, it may have an important impact on their treatment and clinical management. It allows a detailed estimation of the extent of meningeoma, contributes to precise target volumes for radiotherapy delineation and is sensitive in its residuum or recurrence detection. It can be a valuable method in the syndromes of multiple endocrine neoplasia and in the localization of the source of the ectopic Cushing syndrome. It can be used in the medullary thyroid cancer. An important role of SSR PET lies in the planning and monitoring of the peptide-receptor radionuclide therapy embraced in the theranostic concept.

Key words

PET – PET/CT – PET/MR – somatostatin

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. David Zogala, Ph.D.
Ústav nukleární medicíny
U Nemocnice 5
128 08 Praha 2
e-mail: david.zogala@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 1. 2021
Přijato/Accepted: 20. 1. 2021

doi: 10.48095/ccko2021291

Úvod

PET kombinovaná s CT, popř. s MR je v současnosti nejpokročilejší modalitou umožňující funkční zobrazování. Neuroendokrinní nádory (NET) jsou relativně vzácnou klinickou jednotkou, která však představuje závažný zdravotní problém. Terapeutické možnosti se postupně rozšiřují a mění tento typ nádorů na chronické onemocnění, u něhož lze zajistit nemocným relativně dlouhé přežití s dobrou kvalitou života. Zobrazování hraje u těchto strategií významnou roli, zejména při stanovení rozsahu nemoci (a tedy zvážení racionality chirurgického řešení) a při *in vivo* charakterizaci biologických vlastností nádorových ložisek, což umožňuje např. predikci účinku systémové léčby.

Mezi základní koncepty, které se při funkčním zobrazování NET uplatňují, patří vizualizace somatostatinových receptorů (SSR) a cesty syntézy katecholaminů. SSR PET je již ve světě po řadu let standardem zobrazování dobře diferencovaných NET, u kterých je zvýšená exprese SSR typickým jevem. Z radiofarmak (RF) se používají analoga somatostatinu značená ^{68}Ga přes chelát DOTA, tedy DOTA-(Tyr³)-oktreotid (TOC), DOTA-(Tyr³)-oktreotát (TATE) a DOTA-1-NAI³-oktreotid (NOC). Tato RF se primárně vážou na SSR třídy 2, liší se silou vazby a další afinitou. NOC vykazuje afinitu také k SSR třídy 5 a méně i k SSR třídy 3. TOC se váže také na SSR třídy 5, TATE pouze na SSR třídy 2, ale s vyšší intenzitou [1]. Obecně lze říci, že tato RF jsou svými charakteristikami z klinického pohledu zastupitelná a dostupná data nepřinášejí důvod, proč některé z nich preferovat. U všech těchto tří hlavních možností již bylo nashromážděno dostatečné množství literárních důkazů potvrzujících jejich superioritu oproti metodám založeným na konvenční scintigrafii [1,2]. PET patří mezi metody nákladné, ale v mezích porovnatelných, popř. i s lepším poměrem náklady/prospěch oproti klasické scintigrafii [3,4].

^{68}Ga je generátorový produkt, vyžaduje tedy na oddělení přítomnost tzv. $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátoru, ze kterého se pro potřeby značení získává ^{68}Ga elucí s kyselinou chlorovodíkovou. Důvodem je

krátký poločas rozpadu ^{68}Ga (68 min), značně komplikující logistiku přípravy a aplikace RF. Poločas mateřského ^{68}Ge je 271 dní, umožňuje tedy používat generátor s postupně klesající výtěžností cca po dobu 1 roku.

Z důvodu chybějící registrace nebylo možno v minulosti SSR PET v ČR provádět mimo režim klinické studie. Od začátku roku 2020 je ale již v ČR běžným způsobem dostupné vyšetření pomocí ^{68}Ga -DOTA-TOC (obchodní název kitu SomaKit TOC, Advanced Accelerator Applications, Saint-Genis-Pouilly, Francie). Kit pro přípravu RF je registrován a RF má stanovenou úhradu, čímž došlo k vyrovnání určitého deficitu, který měla ČR oproti řadě zahraničních zemí. Nákup generátoru a zařízení pro jeho bezpečné uložení však představují pro zdravotnické zařízení náročnou investici v řádu mil. Kč, která pro návratnost vyžaduje provést relativně velké množství vyšetření.

Vlastní vyšetření SSR PET oproti konvenčním zobrazovacím metodám přináší možnost zpřesněného hodnocení rozsahu nemoci a sledování jejího vývoje. Je však nutno mít na paměti, že se jedná o vizualizaci jednoho specifického znaku nádorových buněk z celé řady možných. Hyperakumulace nemusí znamenat nádor a chybějící akumulace neznamená nepřítomnost nádoru. Při správné indikaci a holistické interpretaci však přesnost vyšetření PET SSR pro dobře diferencované NET přesahuje možnosti konvenčních radiologických i scintigrafických metod. Ideální aplikace SSR PET je v rámci tzv. teranostického konceptu, tedy jako zobrazovacího biomarkeru komplementárního k léčbě pomocí stejné neaktivní molekuly ligandu SSR po značení terapeutickým radionuklidem (^{177}Lu , ^{90}Y , popř. ^{225}Ac). Tento význam bude snad po tuzemské registraci a stanovení úhrady příslušného preparátu (Lutathera, Advanced Accelerator Applications, Saint-Genis-Pouilly, Francie) narůstat i v ČR.

Vyšetření pomocí TOC má v ČR omezení indikační, která vychází ze Souhrnu údajů o přípravku (Summary of Product Characteristics – SPC) a omezení dané Opatřením obecné povahy Státního ústavu pro kontrolu léčiv, kte-

rým je stanovena úhrada. Je možné ho použít u dospělých pacientů s potvrzenými nebo suspektními dobře diferencovanými gastroentero-pankreatickými neuroendokrinními nádory (GEP-NET) k lokalizaci primárních nádorů a jejich metastáz. Existuje však již celkem značný objem literatury a zkušeností, které ukazují, že SSR PET lze s úspěchem užít i u jiných klinických jednotek. Zvýšená exprese SSR je prokazována i u NET s origem mimo gastrointestinální trakt nebo např. u meningeomů. Pozoruhodná je situace v USA, kde je obvykle nastavení zdravotní péče z ekonomických důvodů více restriktivní. Zde (vedle Kanady a Švýcarska) americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv schválil přípravek NETSPOT (Advanced Accelerator Applications, Saint-Genis-Pouilly, Francie) – kit pro přípravu TATE. V jeho ekvivalentu SPC je indikace pro zobrazování NET u dospělých, bez bližšího vymezení origa či typu diagnózy [5]. To je zřejmě důvod, proč se SSR PET objevuje i v amerických doporučeních National Comprehensive Cancer Network (NCCN) pro diagnostiku NET mimo origo GEP [6].

Cílem tohoto článku je přehled literatury o možnostech SSR PET v zobrazování klinických jednotek mimo GEP-NET.

Plicní NET

NET plic a bronchů vycházejí z buněk difuzního neuroendokrinního systému. Biologické chování a prognóza závisí, stejně jako u GEP-NET, na histologickém profilu a stupni diferenciace – od relativně indolentního průběhu typického karcinoidu přes atypický karcinoid k více agresivním malobuněčným a velkobuněčným nádorům. Zobrazovací fenotyp však může být u všech jednotek obdobný a povahu nádoru konvenční modalitami přiblížit nemusí. Stejně tak může podhodnotit rozsah nádoru, což je pro volbu optimální léčby klíčová informace.

Neinvasivní preterapeutická charakterizace primárního nádoru je přínosná a má konsekvence v léčebném managementu. Různorodost histologického profilu plicních NET vede i k heterogenním nálezům na funkčním zobrazení. V několika studiích byl u plicních NET analyzován vztah akumulace SSR PET

oproti FDG, která je zavedeným standardem zobrazení běžných plicních malignit. Práce vesměs dokladují silnou akumulaci RF a velmi dobrou přesnost SSR PET přesahující 90 % u dobře diferencovaných nádorů (typický karcinoid), která nebývá doprovázena hypermetabolizmem na FDG PET [7–10]. Naopak s rostoucí dediferenciací nádoru dosahuje lepších diagnostických výsledků metabolické zobrazení pomocí FDG PET. Při neznámé vstupní histologii a s podezřením na neuroendokrinní původ nádorového ložiska se tedy jako vhodná strategie jeví použití obě RF sekvenčně v kombinaci, preferenčně vzhledem k vysoké specifitě pro vyloučení typického karcinoidu začít SSR PET [9,11].

Možnosti SSR PET při iniciačním stagingu plicních NET hodnotila recentní práce autorů Purandare et al [12]. V souboru 119 pacientů s převahou typického karcinoidu (82 %) vykázala PET s NOC pro detekci primárního ložiska senzitivitu 92 %. Vzdálené metastázy byly detekovány u 11,4 % pacientů, nejčastěji v játrech a skeletu. SSR PET byla při jejich lokalizaci přesnější než samotná CT část vyšetření, která identifikovala pouze 42 % nádorových ložisek. Léčebný plán byl na základě SSR PET změněn ve 12 % případů, což dokládá potenciální klinický význam metody. U devíti pacientů nebyla prokázána akumulace NOC v primárním nádoru. Pozoruhodná byla histologická analýza tří z nich, u nichž byla zjištěna onkocytární varianta karcinoidu s převahou eozinofilních buněk bohatých na mitochondrie a zvýšenou expresí GLUT-1 transportérů, tedy profilem zřejmě vysvětlujícím hypermetabolismus zjišťovaný na FDG PET.

Vyšetření pomocí SSR PET u plicních NET je také vhodnou alternativou pro zhodnocení možnosti podání peptid-receptor radionuklidové terapie (PRRT). Při selekci kandidátů této léčby je opět výhodné použít kombinaci s FDG PET [10]. PRRT je v současné době z pohledu indikačních a úhradových mechanismů v ČR rezervována pro progredující GEP-NET, kde byla přesvědčivě doložena její vysoká účinnost [13]. Stejně jako v diagnostice však platí, že nosný princip, tedy zvýšená exprese SSR, je pro dobře diferencované plicní NET shodný s GEP-

-NET a dostupná literární data ukazují jeho slibný potenciál i pro NET plicního origa. V práci australských autorů Lim et al byla v souboru 48 pacientů s plicními NET po čtyřech cyklech léčby s ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE prokázána odpověď u 33 % nemocných a medián celkového přežití byl 49 měsíců, což jsou hodnoty odpovídající zkušenostem publikovaným u GEP-NET [14].

I přes přínosy funkčního zobrazení zůstává nenahraditelné kvalitní provedení morfologické zobrazovací metody (kontrastního CT), které je dnes však již prakticky standardní součástí hybridního PET vyšetření. Nejlepších výsledků je dosaženo právě při jejich kombinaci. Ve studii autorů Prasad et al bylo u 27 pacientů s plicními NET detekováno na PET/CT s TOC a TATE celkem 186 metastatických lézí. Z nich bylo 28,5 % zachyceno pouze CT částí vyšetření a 17,2 % pouze na PET [15].

Z relevantních zahraničních doporučených postupů je SSR PET v managementu plicních NET doporučována v guidelines Evropské společnosti nukleární medicíny (EANM) z roku 2017 pro charakterizaci nekonkluzivních plicních ložisek a charakterizaci, staging a detekci recidivy NET bronchů a thymu [16]. Americká NCCN guidelines doporučují zvážit u plicních NET funkční vyšetření exprese SSR, preferenčně pomocí PET [6].

SSR PET se tedy v managementu plicních NET jeví jako účinný nástroj pro charakterizaci nádorových ložisek a zjištění přesného rozsahu nemoci, s významným dopadem na změnu terapeutického rozhodování, umožňující volit cílenou, personalizovanou léčbu. Její efektivita je vyšší než u konvenčních alternativ. Limitací jsou možné zdroje falešné positivity i negativity a nezanedbatelná je finanční náročnost tohoto vyšetření. Ta je však srovnatelná se scintigrafickými alternativami, se kterými též sdílí některá indikační omezení daná SPC jednotlivých přípravků.

Feochromocytomy a paragangliomy

Feochromocytomy a paragangliomy (pheochromocytomas and paragangliomas – PPGL) jsou heterogenní skupinou

nádorů buněk neurální lišty s širokým spektrem vlastností. Feochromocytom (FEO) vychází z chromaffinických buněk dřeně nadledvin. Paragangliom (PG) pak z obdobných buněk mimo tkáň nadledviny. Obvykle se jedná o indolentní nádory s převažujícím benigním chováním. Jejich biologickou povahu a agresivitu velmi často podmiňuje somatická nebo zárodečná mutace v cca 20 v současnosti známých genech, které se dělí do tří hlavních clusterů (cluster pseudohypoxie, kinázové signální cesty a Wnt signální cesty). Konkrétní (jak zárodečné, tak i somatické) mutace lze identifikovat až u 60–80 % nádorů. Největší klinický význam mají mutace v genech pro podjednotky sukcinátdehydrogenázy (*SDHx*), které obvykle podmiňují agresivnější chování a vyšší metastatický potenciál (zejména *SDHB*). Z pohledu diagnostiky je podstatné, že mívají odlišný zobrazovací fenotyp. Další významné mutace jsou v genech *VHL* (syndrom von Hippel Lindau), *RET* (syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie typ 2A a 2B) a *NF1* (syndrom Recklinghausenovy neurofibromatózy) aj. [17].

Charakteristickým projevem PPGL je zvýšená sekrece katecholaminů, která může být doprovázena klinickými symptomy, a to někdy až život ohrožujícími. I pro nádory laboratorně němé je pro terapeutický management velmi důležitá precizní lokalizace nádorů a staging.

PPGL mohou být mnohočetné, u 10–20 % nemocných vykazují metastatický potenciál a metastázy jsou také nalézány již při stanovení diagnózy u 10–15 % pacientů [18]. Funkční zobrazování může hrát u PPGL významnou roli. Obvykle se provádí v celotělovém rozsahu, umožňuje tedy detekci nádorových ložisek ve více lokalizacích. K dispozici jsou různá RF, která reflektují odlišné děje, jejich akumulace může pomoci s charakterizací ložisek i při neznámém výsledku molekulárně genetického vyšetření. Funkční zobrazování nezřídka detekuje více ložisek než konvenční zobrazování pomocí CT a MR, popř. lokalizuje jinak okultní primární nádor.

K zobrazování PPGL pomocí scintigrafie je tradičně používán falešný neurotransmitter ¹²³I-metajodobenzylguanidin (MIBG), který využívá transportního

systemu katecholaminů a akumuluje se v sekrečních vezikulech. Primárně se dnes využívá k indikaci, popř. k predikci efektu léčby ^{131}I -MIBG. Na PET lze použít ^{18}F -DOPA, což je značený prekurzor dopaminu, který se zapojuje do jeho syntetické dráhy. Užít lze i FDG, nicméně vzhledem ke zmiňované heterogenní biologické povaze PPGL je hypermetabolismus vyjádřen méně často, v závislosti na genetickém profilu nádorových buněk, spíše u nádorů s mutací *SDHB* genu [18].

PPGL mohou ve zvýšené míře exprimovat SSR, proto jsou vhodným cílem i pro SSR PET. V souborech netříděných dle genetického profilu PPGL vykazuje SSR PET vyšší přesnost než scintigrafie s MIBG a řadou autorů je doporučována jako preferovaná zobrazovací modalita první volby [19–23]. Lepších výsledků dosahuje i ve srovnání s ^{18}F -DOPA, popř. konvenčním zobrazováním, s výjimkou FEO, kdy se jako vhodnější RF jeví právě ^{18}F -DOPA [24–26]. Ve studii autorů Janssen et al byla porovnávána přesnost SSR PET s TATE oproti dalším RF a konvenčnímu zobrazení při lokalizaci ložisek sporadických metastatických PPGL. Při hodnocení na úrovni jednotlivých lézí vykázala SSR PET detekabilitu 97,6 % oproti 49,2 % u FDG, 74,8 % u ^{18}F -DOPA a 77,7 % u konvenčních zobrazení (CT, MR) [25].

Superioritu SSR PET oproti ostatním metodám u netříděných populací pacientů s PPGL dokládá i metaanalýza autorů Han et al. Při zhodnocení devíti jednotlivých prací a celkem 215 pacientů vykázala SSR PET detekabilitu 93 %, ^{18}F -DOPA 80 %, FDG 74 % a MIBG pouze 38 % [27].

U specifických skupin nemocných dosáhla SSR PET velmi dobré úspěšnosti u pacientů s metastatickými PPGL s *SDHB* mutací, kdy vykázala detekabilitu 98,6 % lézí, tedy nejvyšší přesnost z hodnocených metod [28]. Obdobně byla nejpřesnější metodou ve studii autorů Kong et al, kde její nálezy vedly ke změně terapeutického postupu u 40 % nemocných [29]. Ve studii autorů Simsek et al detekovala SSR PET nádorová ložiska u všech pěti pacientů s PG karotických tělísek [30]. Vysoké přesnosti překonávající ostatní metody dosahuje SSR

PET pro lokalizaci PPGL i v pediatrických populacích [31,32].

Výsledky, které poměrně konzistentně dokládají přínos SSR PET při lokalizaci PPGL, vedly k jejímu začlenění do souhrnného doporučení odborných společností z USA a Evropy. SSR PET je jako modalita první volby doporučena pro staging PG v oblasti hlavy a krku, dále pro sympatické, vícečetné a metastatické sympatické PG, popř. PG s prokázanou mutací *SDHx*. Pro sporadické FEO a hereditární FEO (s výjimkou *SDHx* mutace) je jako RF první volby doporučena ^{18}F -DOPA (ta však v ČR není aktuálně registrována a rutinně je tedy prakticky nedostupná). V amerických NCCN guidelines je SSR PET preferovanou doporučovanou modalitou při podezření na multifokální nebo metastatické PPGL [6]. Opomenout nelze ani význam SSR PET pro indikaci a monitoraci efektu PRRT, která pro generalizované PPGL představuje efektivní léčebnou alternativu [33–35].

Medulární karcinom štítné žlázy

Medulární karcinom štítné žlázy (medullary thyroid cancer – MTC) představuje relativně vzácnou malignitu a mezi nádory štítné žlázy je zastoupený minoritně. Zodpovědný je však za 13,4 % úmrtí na nádor štítné žlázy a má vysokou míru rekurence (až 50 %) [36]. Problematiká je situace s léčebnými možnostmi zejména u rekurentního oligometastatického postižení. Pro účelnou indikaci lokální invazivní léčby, popř. nákladné systémové cílené terapie je opět zásadní spolehlivá informace o rozsahu onemocnění. Patří mezi NET, i u něj tedy lze prokazovat zvýšenou expresi SSR, a tedy by mohlo být smysluplné provádět vyšetření pomocí PET SSR.

Možnosti SSR PET v diagnostice MTC analyzovalo několik studií s relativně kontroverzními výsledky, data jsou směs z populací vyšetřovaných v rámci primárního stagingu i detekce zdroje biochemického relapsu. Při srovnání diagnostické přesnosti s FDG, scintografií s kyselinou dimerkaptantarovou značenou $^{99\text{m}}\text{Tc}$, s MIBG, popř. scintografií SSR vykazovala SSR PET přesnost vyšší [37–39] nebo srovnatelnou [40]. Přinesla detekci většího počtu lézí u 37 % a změnila léčebný postup u 34 % nemocných

s MTC při porovnání s konvenčním zobrazením [41]. Metaanalýza autorů Treglia et al z roku 2017 však pro SSR PET v lokalizaci MTC ukázala na úrovni pacienta celkovou detekabilitu jen 63,5 %, a byla pro tuto indikaci zhodnocena jako suboptimální volba [42]. V přímém srovnání na shodném vzorku nemocných vykázala oproti SSR PET a FDG nejvyšší přesnost pro detekci lézí rekurentního MTC PET s ^{18}F -DOPA [43]. Stejný závěr přinesla i metaanalýza autorů Lee et al [44].

Pro lokalizační diagnostiku MTC, zejména v situaci biochemického relapsu s arbitrárním prahem koncentrace kalcitoninu 150 pg/ml, je tedy preferovanou zobrazovací modalitou PET s ^{18}F -DOPA, která vykazuje detekabilitu cca 60–70 % [45] a je v této indikaci součástí doporučení EANM [46]. V rámci předoperačního stagingu se rutinně PET nedoporučuje. Dle doporučení Evropské společnosti klinické onkologie by se měla ^{18}F -DOPA PET provést pouze u vysokých hladin kalcitoninu (> 500 pg/ml) ke zpřesnění detekce vzdálených metastáz [47]. SSR PET se pro nedostatečnou citlivost v managementu MTC standardně nedoporučuje, vyjma situací, kdy je zvažováno podání PRRT u generalizované nemoci [46,47].

Syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie

Syndromy mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN) jsou geneticky podmíněné stavy spojené s výskytem NET, popř. benigní hyperplazie žláz několika orgánových lokalit. MEN 1 zahrnuje adenom hypofýzy, GEP-NET (nejčastěji pankreatický) a primární hyperparatyreózu (PHPT), obvykle na podkladě hyperplazie příštítných tělísek. PHPT se vyskytuje i v rámci syndromu MEN 2A, spolu s MTC a FEO. MEN 2B pak zahrnuje MTC, FEO, neurofibromatózu a marfanoidní habitus. MEN 1 může být také doprovázen výskytem NET bronchů, nadledvin či thymu [48,49].

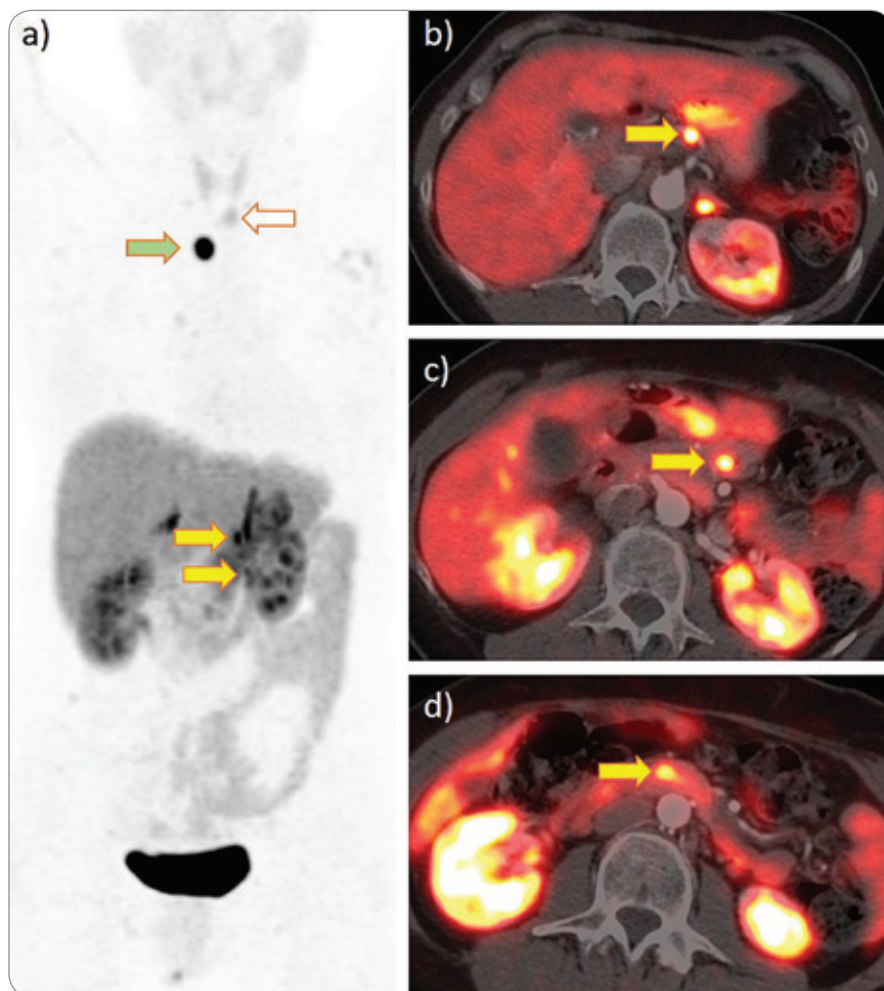
Mnohočetný výskyt nádorů s různým biologickým profilem, které spojuje společný původ a byla u nich popsána tendence ke zvýšené expresi SSR, vede k otázce, jakou roli může při managementu MEN hrát SSR PET. Objem dostupné literatury na toto téma je však

s ohledem na nízkou prevalenci MEN relativně malý, založený na nepříliš početných souborech nemocných, nezdědka smíšených, se zastoupením různých typů MEN.

Starší práce hodnotící přínos SSR PET převážně u MEN 1 ukazují její velmi dobrou přesnost (senzitivitu přesahující 90 %) [50,51] a dopad na změnu klinického postupu až ve 47,6 % případů [50]. NOC byla užitečnou metodou při srovnání s kontrastním CT u 34 pacientů s MEN 1. Byla citlivější pro detekci metastáz NET (senzitivita 85 %) a gastrinomů (senzitivita 90 %). Horších výsledků dosáhla v detekci inzulinomu a jako zcela nevhodná se jeví pro lokalizaci zdroje PHPT (senzitivita pouze 24,6 % oproti 82,6 % u kontrastního CT). Preferována by měla být společná interpretace obou metod, tedy SSR PET a kontrastního CT [52]. V malém kazuistickém souboru tří pacientů s MEN 2A detekovala SSR PET správně všechny léze [53].

Vzhledem ke genetickému podkladu MEN je u pacientů nutné setrvalé sledování nemocných ve snaze včas odhalit nová ložiska choroby s možností cíleného chirurgického řešení. Při prospektivním srovnání efektivity SSR PET v rámci pravidelného screeningu 33 pacientů s MEN 1 s komplexním vyšetřovacím programem zahrnujícím MR hypofýzy a břicha, CT hrudníku, endoskopii horní části trávicího traktu, endosonografii nadbříšku a stanovení řady laboratorních parametrů provázejících syndromy z hypersekrece vykazala SSR PET výrazně nižší účinnost než zmíněný sdružený vyšetřovací program. SSR PET zachytila pouze 55 ze 145 celkem detekovaných NET s celkovou senzitivitou jen 37 %. Detekovala více metastatických lézí u devíti pacientů, vliv na změnu terapeutického postupu však měla pouze u jednoho pacienta. Autoři SSR PET pro rutinní screening u nemocných s MEN doporučují pouze pro detekci výskytu NET mimo obvyklé orgány (fyziologická akumulace RF může maskovat nádory v oblasti hypofýzy, pankreatu a nadledvin) a v případě metastatického onemocnění [49].

Celkově je tedy užití SSR PET u MEN třeba zvažovat individuálně. I když nádorové jednotky vyskytující se v rámci MEN



Obr. 1. PET/CT s ^{68}Ga -DOTA-TOC u pacientky se syndromem MEN 1, vyšetřované v rámci kontroly průběhu.

a) Maximum intensity projection: dvě ložiska hyperakumulující ložiska při žaludku (žluté šipky), později ověřeny endoskopicky a endosonograficky jako NET. Další ložiska v době psaní textu neverifikována – v mediastinu suspektní paragangliom či metastáza (zelená šipka) a pod levým lalokem štítné žlázy suspektní adenom či hyperplazie příštítného tělíčka (bílá šipka); b); c) fúze PET/CT: v detailu výše zmíněná hyperakumulující ložiska bez CT korelátu při žaludku (šipky); d) méně výrazné ložisko v oblasti přechodu hlavy a těla pankreatu (cytologicky NET).

^{68}Ga -DOTA-TOC – DOTA-(Tyr3)-oktrotid značený ^{68}Ga , MEN 1 – syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie typ 1, NET – neuroendokrinní tumor

vykazují určité společné vlastnosti, existuje mezi nimi jistá heterogenita a míru exprese SSR je nutno vnímat pouze jako jednu z několika možných charakteristik. Na základě dostupných dat SSR PET zřejmě není přesnější než komplexní konvenční vyšetřovací program, vykazuje totiž horší výsledky zejména při lokalizaci nádorů v místech fyziologické akumulace RF a u malých rozměrů nádorových lézí [49]. Příklad přínosného ná-

lezu u pacienta s MEN 1 je na obr. 1; ilustruje schopnost metody zachytit řadu ložiskových změn různých lokalit v rámci jednoho vyšetření.

Detekce zdroje ektopického Cushingova syndromu

Cushingův syndrom (CS) je charakterizován klinickými důsledky patologicky zvýšené sekrece a koncentrace kortizolu. Pokud je vyloučen exogenní zdroj,

pak se CS dělí na ACTH-dependentní a ACTH-independentní. ACTH-dependentní CS způsobený nadprodukcí ACTH představuje většinu případů endogenního CS (cca 80 %). Může být centrální při ACTH secernujícím adenomu hypofýzy (Cushingova choroba, 80 % případů), popř. se může jednat o ektopickou nadprodukcí ACTH (či vzácně CRH) v nádoru mimo hypofýzu (15 %). U zhruba 5 % případů není zdroj sekrece ACTH nalezen. Zbývajících 20 % případů endogenního CS tvoří ACTH-independentní formy při adenomech či karcinomech nadledvin a dalších vzácnějších klinických jednotkách [54].

Diagnóza CS a jeho závislost na ACTH je stanovena na základě laboratorních testů. Provádí se měření koncentrace nočního kortizolu v séru, jeho 24hodinové vylučování močí a/nebo noční koncentrace ve slinách. Dále se stanovuje koncentrace kortizolu po nízké dávce dexametazonu (dexametazonový supresní test s nízkou dávkou dexametazonu a koncentrace ACTH. K diferenciální diagnostice ACTH-dependentních forem se používá dexametazonový supresní test s vysokou dávkou dexametazonu, kortikoliberinový (CRH) test a nejpřesnější je provedení bilaterální katetrizace petrózních splavů s odběry krve na stanovení koncentrací ACTH [54,55].

Zobrazovací diagnostika pak má roli v identifikaci zdroje hormonální nadprodukce a zhodnocení možností chirurgického řešení. Základem diagnostického procesu u ACTH-dependentního CS je technicky kvalitně provedená MR mozku k vyloučení adenomu hypofýzy a celotělové CT k průkazu ložisek možné ektopické (paraneoplastické) nadprodukce ACTH. Detailně musí být zkušeným radiologem zhodnocena především oblast hrudníku, protože většina (20–40 %) ektopických CS je způsobena NET vycházejícími z bronchů. Horší prognózu oproti dobře diferencovaným NET má malobuněčný plicní karcinom. Mezi další možná origa patří thymus, MTC, pankreas, PPGL a vzácně prakticky jakýkoliv orgán. Méně často se může jednat i o NET s hypersekrecí CRH [55].

SSR PET vykazuje pozitivitu u řady zmíněných jednotek, jak bylo popsáno v sekcích výše. Může při lokalizaci zdroje

nadprodukce ACTH sloužit jako komplementární zobrazovací metoda, přispět k určení origa v případě nekonkluzivních nálezů konvenčního zobrazování, popř. pomoci s charakterizací ložiskových změn. Senzitivita konvenčního zobrazení se pohybuje mezi 52–66 % [56]. K dispozici je relativně malé množství literatury analyzující efektivitu SSR PET v lokalizaci zdroje ektopického CS, převážně se jedná o kazuistická sdělení a práce s malými patientskými kolektivy. Retrospektivní studie autorů Wannachalee et al provedená na souboru 28 pacientů s ektopickým CS (17 primární diagnóza, 11 kontrolní vyšetření) hodnotila výsledky TATE. Metoda identifikovala primární nádor u 65 % pacientů v rámci primární diagnostiky a vedla ke změně léčebného postupu u 64 % pacientů při kontrolním vyšetření [56].

Agregace a systematické zhodnocení dat je tedy problematické. Přehledová práce autorů Varlamov et al z roku 2019 hodnotila celkem 33 publikací o SSR PET u ektopického CS. Celková senzitivita byla u histologicky ověřených případů 76,1 % [57].

Recentní relevantní práce autorů Bellissant et al [58] analyzovala přínos TOC u 13 nemocných vyšetřených v rámci lokalizace neznámého zdroje ektopického CS. SSR PET nalezla primární nádor se senzitivitou 50 % a dopadem na změnu léčebného postupu ve 23 % případů. Konvenční zobrazování vykázalo horší výsledek, u 9 ze 13 případů nádor nedetekovalo. Falešnou negativitu části vyšetření s TOC autoři vysvětlují také možnou down regulací SSR třídy 2 vlivem protrahované hyperkortizolemie [59]. Lepších výsledků v této studii SSR PET dosáhla u vyšetření perzistujícího či rekurentního CS, kdy u sedmi pacientů na úrovni lézí vykázala senzitivitu 90 % a dopad na léčebný postup měla u 57 % případů [58].

Na základě omezeného množství literární evidence lze shrnout, že SSR PET může být při lokalizaci zdroje ektopického CS užitečnou komplementární metodou schopnou identifikovat ACTH produkující NET ve významném množství případů, vč. situací selhání konvenčního zobrazování. Přínos může mít při sledování onemocnění a zejména detekci rekurence.

Meningeom

Meningeom (MNG) je většinou benigní nádor (až 95 % případů) vycházející z buněk arachnoidey, který prorůstá duru mater. Klinicky závažný může být vedle vzácnější maligní diferenciace také při výraznějším růstu a kompresi přilehlých mozkových struktur. Dle doporučení NCCN je u asymptomatických meningeomů do 3 cm doporučována observace, u symptomatických je na místě neurochirurgická resekce nebo radioterapie (radiochirurgie, stereotaktická RT, event. frakcionovaná radioterapie). Výběr léčebné modalit (chirurgie, RT či jejich kombinace) závisí na uložení nádoru, věku, komorbiditách a preferenci pacienta [60]. Standardem pro konturaci cílového objemu a rizikových struktur v okolí je při plánování RT MRI. PET může svojí přidanou informací zlepšit jak definici cílového objemu, tak rozlišení postterapeutických změn v mozkové tkáni od rezidua či relapsu.

MNG patří mezi nádory s vysokou expresí SSR, pro jejich diagnostiku tedy lze užít SSR PET [61]. Ve studii autorů Rachinger et al byla při histopatologické korelaci exprese SSR třídy 2 prokázána u 106 ze 115 vzorků odebraných pacientům s primomanifestací či rekurencí MNG. Míra akumulace TATE v lézích pozitivně korelovala s mírou exprese SSR 2 a nebyla závislá na grade nádoru. SSR PET vykázala pro detekci MNG vyšší senzitivitu než MR (90 vs. 79 %), se srovnatelnou specificitou [62]. Vyšší přesnost SSR PET oproti MR doložila i práce autorů Afshar-Oromieh et al na skupině 134 pacientů s celkem 190 MNG detekovaných pomocí TATE, ze kterých jich MR 19 neprokázala. Pro MR a CT je problematická detekce MNG menších rozměrů lokalizovaných v oblasti falxu, lebeční baze či v terénu artefaktů a kalcifikací [63]. SSR PET vykázala pro diagnózu transoseálních MNG vyšší senzitivitu (98,5 vs. 53,7 %) a srovnatelnou specificitu (86,7 vs. 93,3 %) jako MR na souboru 82 pacientů s MNG [64].

V plánování RT může SSR PET dodat klinicky významnou přidanou hodnotu – pokud byla použita k definici cílových objemů protonové terapie, vedla k lepšímu ohraničení rekurencí, zmenšení

objemů u velkých MNG s propagací do měkkých tkání a zvětšení objemů v případech infiltrace kostních struktur [65,66]. Větší význam může mít u plánování fotonové RT, kdy u MNG lebeční baze vede plánování podle SSR PET k redukci dávky na mozkový kmen, popř. chiasma [67]. SSR PET měnila plánovaný objem u 73 % případů ve studii autorů Milker-Zabel et al [68]. SSR PET/MR byla subjektivně preferovanou modalitou při plánování RT MNG u radioterapeutů ve studii autorů Acker et al [69].

Vyšší fyzikální rozlišení a obrazová kvalita PET v kontextu přesného zobrazování pro potřeby plánování RT jsou důvodem pro její jasnou preferenci oproti alternativám konvenční scintigrafie [70]. Limitací pro SSR PET je lokalizace MNG v blízkosti sella turcica – hypofýza patří mezi orgány s fyziologicky výrazně zvýšenou akumulací RF. I jiné patologické procesy v CNS mohou vykazovat zvýšenou expresi SSR (např. estezineuroblastom, gliomy, fibrózní dysplazie, Pagetova choroba aj.), bývají však nižší intenzity a mívají odlišnou morfologii [71].

MNG, zejména grade II a III, mají tendenci recidivovat i při technicky dobře provedené primární léčbě, v závislosti na histologickém profilu až ve 30 % případů (u rizikových MNG až ve 70 %) [72]. SSR PET je také možno použít k detekci recidivy či postterapeutického rezidua MNG [66]. V práci autorů Ueberschaer et al provedené na kolektivu 37 pacientů s 52 MNG grade I dle WHO, po chirurgické resekci, detekovala SSR PET reziduální tkáň MNG u 15 z 37 nemocných. MR byla u poloviny těchto případů negativní [73].

Nedostatečná jsou v současné době data, která by podporovala užití SSR PET k neinvazivnímu gradingu MNG. V této indikaci je k dispozici více zkušeností s FDG, výsledky jsou však heterogenní. FDG je také pro zobrazování ložiskových lézí CNS suboptimální RF vzhledem k vysoké fyziologické aktivitě mozkové tkáně, která vytváří intenzivní aktivitu pozadí a zhoršuje tak kontrast a detekabilitu ložisek [74]. Alternativou by mohlo být použití ¹¹C-methioninu [71].

Léčebnou možností pro určité typy MNG by se v budoucnu mohla stát

také PRRT. V metaanalýze autorů Mirian et al byla seskupena data 111 pacientů s refrakterním MNG, kteří byli pomocí PRRT léčeni. Kontroly nemoci bylo dosaženo v 63 % případů. Přežití bez progresu v 6 měsících od léčby bylo velmi úspěšné u MNG grade I – 94 %. Celkové přežití v 1 roce po léčbě bylo u MNG grade I 88 %, grade II 71 % a grade III 52 %. Léčba nepůsobila závažné komplikace, nejčastější byla mírná přechodná hematotoxicita [75]. Jak již bylo zmíněno výše, SSR PET představuje pro PRRT zásadní zobrazovací modalitu.

SSR PET je vzhledem k dostatečnému objemu literatury a klinických zkušeností považována v diagnostice MNG za přínosnou metodu, doporučovanou pro charakterizaci lézí jako MNG, zpřesnění delineaace cílových objemů RT, detekci rekurence a odlišení pooperačních změn v souhrnném doporučení pracovní skupiny Response Assessment in Neuro-Oncology a Evropské asociace neuroonkologie [71]. Výhodné je využití PET/MR, nicméně vzhledem k tomu, že struktury lebky nejsou při zobrazování ve fixaci zatíženy spontánními pohybovými artefakty, lze pomocí dnešního softwaru dosáhnout přesné fúze PET a MR i v off-line režimu.

Závěr

SSR PET je dobře etablovanou funkční zobrazovací modalitou v diagnostice GEP-NET. Má však velké potenciální uplatnění i u dalších klinických jednotek. Zpřesňuje diagnostiku zejména NET plicního origa, meningeomů, feochromocytomu a paragangliomu, může mít významný dopad na léčbu a klinický postup. Přínosnou metodou může být u syndromů MEN a pro lokalizaci zdroje ektopického Cushingova syndromu. Rutinnímu uplatnění SSR PET u zmíněných jednotek v klinické praxi v ČR však v současnosti brání nastavení indikačního omezení SPC dostupných radiofarmak a úhradových mechanismů.

Poděkování

Za kritickou revizi textu děkuji prof. MUDr. Michalu Krškovi, CSc., (ektopický Cushingův syndrom), prof. MUDr. Tomáši Zelinkovi, CSc., (feochromocytomy a paragangliomy) a MUDr. Tereze Kohlové (meningeom).

Literatura

1. Pauwels E, Cleeren F, Bormans G et al. Somatostatin receptor PET ligands - the next generation for clinical practice. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 8(5): 311–331.
2. Sharma P, Singh H, Bal C et al. PET/CT imaging of neuroendocrine tumors with (68)Gallium-labeled somatostatin analogues: an overview and single institutional experience from India. *Indian J Nucl Med* 2014; 29(1): 2–12. doi: 10.4103/0972-3919.125760.
3. Schreiter NF, Brenner W, Nougami M et al. Cost comparison of ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(1): 72–82. doi: 10.1007/s00259-011-1935-5.
4. Segard T, Morandau LM, Geelhoed EA et al. ⁶⁸Ga-somatostatin analogue PET-CT: analysis of costs and benefits in a public hospital setting. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2018; 62(1): 57–63.
5. NETSPOT Prescribing Information. [online]. Available from: <https://s3-adacap-product.s3.eu-west-1.amazonaws.com/wp-content/uploads/2020/10/28081705/nda208547-pi-20201020-clean.pdf>.
6. NCCN Guidelines Version 2.2020 Neuroendocrine and Adrenal Tumors. [online]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1448>.
7. Kayani I, Conry BG, Groves AM et al. A comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2009; 50(12): 1927–1932. doi: 10.2967/jnumed.109.066639.
8. Lococo F, Rapicetta C, Mengoli MC et al. Diagnostic performances of ⁶⁸Ga-DOTATOC versus ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pulmonary carcinoid tumours and interrelationship with histological features. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019; 28(6): 957–960. doi: 10.1093/icvts/ivz009.
9. Venkitaraman B, Karunanithi S, Kumar A et al. Role of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in initial evaluation of patients with suspected bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(5): 856–864. doi: 10.1007/s00259-013-2659-5.
10. Zidan L, Iravani A, Kong G et al. Theranostic implications of molecular imaging phenotype of well-differentiated pulmonary carcinoid based on ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48(1): 204–216. doi: 10.1007/s00259-020-04915-7.
11. Treglia G, Giovannella L, Lococo F. Evolving role of PET/CT with different tracers in the evaluation of pulmonary neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(5): 853–855. doi: 10.1007/s00259-014-2695-9.
12. Purandare NC, Puranik A, Agrawal A et al. Does ⁶⁸Ga-DOTA-NOC-PET/CT impact staging and therapeutic decision making in pulmonary carcinoid tumors? *Nucl Med Commun* 2020; 41(10): 1040–1046. doi: 10.1097/MNM.0000000000001248.
13. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017; 376(2): 125–135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
14. Lim LE, Chan DL, Thomas D et al. Australian experience of peptide receptor radionuclide therapy in lung neuroendocrine tumours. *Oncotarget* 2020; 11(27): 2636–2646. doi: 10.18632/oncotarget.27659.
15. Prasad V, Steffen IG, Pavel M et al. Somatostatin receptor PET/CT in restaging of typical and atypical lung carcinoids. *EJNMMI Res* 2015; 5(1): 53–64. doi: 10.1186/s13550-015-0130-2.
16. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(9): 1588–1601. doi: 10.1007/s00259-017-3728-y.

17. Taieb D, Jha A, Treglia G et al. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocr Relat Cancer* 2019; 26(11): R627–R652. doi: 10.1530/ERC-19-0165.
18. Taieb D, Hicks RJ, Hindie E et al. European association of nuclear medicine practice guideline/society of nuclear medicine and molecular imaging procedure standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46(10): 2112–2137. doi: 10.1007/s00259-019-04398-1.
19. Naswa N, Sharma P, Nazar AH et al. Prospective evaluation of 68Ga-DOTA-NOC PET-CT in pheochromocytoma and paraganglioma: preliminary results from a single centre study. *Eur Radiol* 2012; 22(3): 710–719. doi: 10.1007/s00330-011-2289-x.
20. Maurice JB, Troke R, Win Z et al. A comparison of the performance of 68Ga-DOTATATE PET/CT and 123I-MIBG SPECT in the diagnosis and follow-up of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(8): 1266–1270. doi: 10.1007/s00259-012-2119-7.
21. Sharma P, Dhull VS, Arora S et al. Diagnostic accuracy of (68)Ga-DOTANOC PET/CT imaging in pheochromocytoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(3): 494–504. doi: 10.1007/s00259-013-2598-1.
22. Shahrokhi P, Emami-Ardekani A, Harsini S et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT compared with 131I-MIBG SPECT/CT in the evaluation of neural crest tumors. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2020; 8(1): 8–17. doi: 10.22038/ao-jnmb.2019.41343.1280.
23. Singh D, Shukla J, Walia R et al. Role of [68Ga]DOTANOC PET/computed tomography and [131I]MIBG scintigraphy in the management of patients with pheochromocytoma and paraganglioma: a prospective study. *Nucl Med Commun* 2020; 41(10): 1047–1059. doi: 10.1097/MNM.0000000000001251.
24. Archier A, Varoquaux A, Garrigue P et al. Prospective comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(7): 1248–1257. doi: 10.1007/s00259-015-3268-2.
25. Janssen I, Chen CC, Millo CM et al. PET/CT comparing (68)Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(10): 1784–1791. doi: 10.1007/s00259-016-3357-x.
26. Kroiss AS, Uprimny C, Shulkin BL et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT in the localization of head and neck paraganglioma compared with 18F-DOPA PET/CT and 123I-MIBG SPECT/CT. *Nucl Med Biol* 2019; 71: 47–53. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2019.04.003.
27. Han S, Suh CH, Woo S et al. Performance of 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor-targeting peptide PET in detection of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med* 2019; 60(3): 369–376. doi: 10.2967/jnumed.118.211706.
28. Janssen I, Blanchet EM, Adams K et al. Superiority of [68Ga]-DOTATATE PET/CT to other functional imaging modalities in the localization of SDHB-associated metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res* 2015; 21(17): 3888–3895. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2751.
29. Kong G, Schenberg T, Yates CJ et al. The Role of 68Ga-DOTA-octreotate PET/CT in follow-up of SDH-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(11): 5091–5099. doi: 10.1210/clinem.2019-00018.
30. Simsek DH, Sanli Y, Kuyumcu S et al. 68Ga-DOTATATE PET-CT imaging in carotid body paragangliomas. *Ann Nucl Med* 2018; 32(4): 297–301.
31. Jha A, Ling A, Millo C et al. Superiority of 68Ga-DOTATATE over 18F-FDG and anatomic imaging in the detection of succinate dehydrogenase mutation (SDHx)-related pheochromocytoma and paraganglioma in the pediatric population. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(5): 787–797. doi: 10.1007/s00259-017-3896-9.
32. Jaiswal SK, Sarathi V, Malhotra G et al. The utility of 68Ga-DOTATATE PET/CT in localizing primary/metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in children and adolescents - a single-center experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 34(1): 109–119. doi: 10.1515/jpem-2020-0354.
33. Jaiswal SK, Sarathi V, Memon SS et al. 177Lu-DOTATATE therapy in metastatic/inoperable pheochromocytoma-paraganglioma. *Endocr Connect* 2020; 9(9): 864–873. doi: 10.1530/EC-20-0292.
34. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS et al. Efficacy of peptide receptor radionuclide therapy for functional metastatic paraganglioma and pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(9): 3278–3287. doi: 10.1210/clinem.2017-00816.
35. Fassnacht M, Assie G, Baudin E et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31(11): 1476–1490. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2099.
36. Skoura E. Depicting medullary thyroid cancer recurrence: the past and the future of nuclear medicine imaging. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11(4): e8156. doi: 10.5812/ijem.8156.
37. Ozkan ZG, Kuyumcu S, Uzum AK et al. Comparison of 68Ga-DOTATATE PET-CT, 18F-FDG PET-CT and 99mTc-(V)DMSA scintigraphy in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 2015; 36(3): 242–250. doi: 10.1097/MNM.0000000000000240.
38. Yamaga LY, Cunha ML, Campos Neto GC et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT in recurrent medullary thyroid carcinoma: a lesion-by-lesion comparison with 111In-octreotide SPECT/CT and conventional imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(10): 1695–1701. doi: 10.1007/s00259-017-3701-9.
39. Sahin E, Elboga U. The role of tumour biomarkers in choosing the appropriate positron emission tomography imaging in follow-up of medullary thyroid cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2020; 64(6): 756–761. doi: 10.1111/1754-9485.13081.
40. Souteiro P, Gouveia P, Ferreira G et al. 68Ga-DOTANOC and 18F-FDG PET/CT in metastatic medullary thyroid carcinoma: novel correlations with tumoral biomarkers. *Endocrine* 2019; 64(2): 322–329. doi: 10.1007/s12020-019-01846-8.
41. Tuncel M, Kilickap S, Suslu N. Clinical impact of 68Ga-DOTATATE PET-CT imaging in patients with medullary thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 2020; 34(9): 663–674. doi: 10.1007/s12149-020-01494-3.
42. Treglia G, Tamburello A, Giovannella L. Detection rate of somatostatin receptor PET in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: a systematic review and a meta-analysis. *Hormones (Athens)* 2017; 16(4): 362–372. doi: 10.14310/horm.2002.1756.
43. Treglia G, Castaldi P, Villani MF et al. Comparison of different positron emission tomography tracers in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: our experience and a review of the literature. *Recent Results Cancer Res* 2013; 194: 385–393. doi: 10.1007/978-3-642-27994-2_21.
44. Lee SW, Shim SR, Jeong SY et al. Comparison of 5 different PET radiopharmaceuticals for the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma: a network meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2020; 45(5): 341–348. doi: 10.1097/RLU.0000000000002940.
45. Taieb D, Castinetti F. PET imaging in medullary thyroid carcinoma: time for reappraisal? *Thyroid* 2020; 31(2): 151–155. doi: 10.1089/thy.2020.0674.
46. Giovannella L, Treglia G, Iakovou I et al. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47(1): 61–77. doi: 10.1007/s00259-019-04458-6.
47. Filetti S, Durante C, Hartl D et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1856–1883. doi: 10.1093/annonc/mds230.
48. July M, Santhanam P, Giovannella L et al. Role of positron emission tomography imaging in multiple endocrine neoplasia syndromes. *Clin Physiol Funct Imaging* 2018; 38(1): 4–9. doi: 10.1111/cpf.12391.
49. Albers MB, Librizzi D, Lopez CL et al. Limited value of Ga-68-DOTATOC-PET-CT in routine screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 2017; 41(6): 1521–1527. doi: 10.1007/s00268-017-3907-9.
50. Froeling V, Elgeti F, Maurer MH et al. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. *Ann Nucl Med* 2012; 26(9): 738–743. doi: 10.1007/s12149-012-0634-z.
51. Sharma P, Mukherjee A, Karunanithi S et al. Accuracy of 68Ga DOTANOC PET/CT imaging in patients with multiple endocrine neoplasia syndromes. *Clin Nucl Med* 2015; 40(7): 351–356. doi: 10.1097/RLU.0000000000000775.
52. Patil VA, Goroshi MR, Shah H et al. Comparison of 68Ga-DOTA-Nal3-Octreotide/tyr3-octreotate positron emission tomography/computed tomography and contrast-enhanced computed tomography in localization of tumors in multiple endocrine neoplasia 1 syndrome. *World J Nucl Med* 2020; 19(2): 99–105. doi: 10.4103/wjnm.WJNM_24_19.
53. Tuzcu SA, Pekkoly Z. Multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome (MEN2A) and usefulness of 68Ga-DOTATATE PET/CT in this syndrome. *Ann Ital Chir* 2019; 90: 497–503.
54. Debono M, Newell-Price JD. Cushing's syndrome: where and how to find it. *Front Horm Res* 2016; 46: 15–27. doi: 10.1159/000443861.
55. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol* 2020; 182(4): 29–58. doi: 10.1530/EJE-19-0877.
56. Wannachalee T, Turcu AF, Bancos I et al. The clinical impact of [68Ga]-DOTATATE PET/CT for the diagnosis and management of ectopic adrenocorticotrophic hormone - secreting tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91(2): 288–294. doi: 10.1111/cen.14008.
57. Varlamov E, Hinojosa-Amaya JM, Stack M et al. Diagnostic utility of Gallium-68-somatostatin receptor PET/CT in ectopic ACTH-secreting tumors: a systematic literature review and single-center clinical experience. *Pituitary* 2019; 22(5): 445–455. doi: 10.1007/s11102-019-00972-w.
58. Belissant Benesty O, Nataf V, Ohnona J et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT in detecting neuroendocrine tumours responsible for initial or recurrent paraneoplastic Cushing's syndrome. *Endocrine* 2020; 67(3): 708–717. doi: 10.1007/s12020-019-02098-2.
59. de Bruin C, Feelders RA, Waaijers AM et al. Differential regulation of human dopamine D2 and somatostatin receptor subtype expression by glucocorticoids in vitro. *J Mol Endocrinol* 2009; 42(1): 47–56. doi: 10.1677/JME-08-0110.
60. NCCN Guidelines Version 3.2020 Central Nervous System Cancers [online]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns_blocks.pdf.
61. Bashir A, Vestergaard MB, Binderup T et al. Pharmacokinetic analysis of [68Ga]Ga-DOTA-TOC PET in meningiomas for assessment of in vivo somatostatin receptor subtype 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47(11): 2577–2588. doi: 10.1007/s00259-020-04759-1.
62. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA et al. Increased 68Ga-DOTATATE uptake in PET imaging discrim-

- inates meningioma and tumor-free tissue. *J Nucl Med* 2015; 56(3): 347–353. doi: 10.2967/jnumed.114.149120.
63. Afshar-Oromieh A, Giesel FL, Linhart HG et al. Detection of cranial meningiomas: comparison of 68Ga-DOTATOC PET/CT and contrast-enhanced MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(9): 1409–1415. doi: 10.1007/s00259-012-2155-3.
64. Kunz WG, Jungblut LM, Kazmierczak PM et al. Improved detection of transosseous meningiomas using 68Ga-DOTATATE PET/CT compared with contrast-enhanced MRI. *J Nucl Med* 2017; 58(10): 1580–1587. doi: 10.2967/jnumed.117.191932.
65. Combs SE, Welzel T, Habermehl D et al. Prospective evaluation of early treatment outcome in patients with meningiomas treated with particle therapy based on target volume definition with MRI and 68Ga-DOTATOC-PET. *Acta Oncol* 2013; 52(3): 514–520. doi: 10.3109/0284186X.2013.762996.
66. Zollner B, Ganswindt U, Maihofer C et al. Recurrence pattern analysis after [68Ga]-DOTATATE-PET/CT-planned radiotherapy of high-grade meningiomas. *Radiat Oncol* 2018; 13(1): 110. doi: 10.1186/s13014-018-1056-4.
67. Stade F, Dittmar JO, Jakel O et al. Influence of 68Ga-DOTATOC on sparing of normal tissue for radiation therapy of skull base meningioma: differential impact of photon and proton radiotherapy. *Radiat Oncol* 2018; 13(1): 58. doi: 10.1186/s13014-018-1008-z.
68. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Henze M et al. Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [68Ga]-DOTATOC-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1): 222–227. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.006.
69. Acker G, Kluge A, Lukas M et al. Impact of 68Ga-DOTATOC PET/MRI on robotic radiosurgery treatment planning in meningioma patients: first experiences in a single institution. *Neurosurg Focus* 2019; 46(6): E9. doi: 10.3171/2019.3.FOCUS1925.
70. Ivanidze J, Roytman M, Lin E et al. Gallium-68 DOTATATE PET in the evaluation of intracranial meningiomas. *J Neuroimaging* 2019; 29(5): 650–656. doi: 10.1111/jon.12632.
71. Galldiks N, Albert NL, Sommerauer M et al. PET imaging in patients with meningioma-report of the RANO/PET Group. *Neuro Oncol* 2017; 19(12): 1576–1587. doi: 10.1093/neuonc/nox112.
72. Pelak MJ, d'Amico A. The prognostic value of pretreatment gallium-68 DOTATATE Positron emission tomography/computed tomography in irradiated non-benign meningioma. *Indian J Nucl Med* 2019; 34(4): 278–283. doi: 10.4103/ijnm.IJNM_98_19.
73. Ueberschaer M, Vettermann FJ, Forbrig R et al. Simpson grade revisited – intraoperative estimation of the extent of resection in meningiomas versus postoperative somatostatin receptor positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2020; 88(1): 140–146. doi: 10.1093/neuros/nyaa333.
74. Slot KM, Verbaan D, Buis DR et al. Prediction of meningioma WHO grade using PET findings: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimaging* 2020; 31(1): 6–19. doi: 10.1111/jon.12795.
75. Mirian C, Duun-Henriksen AK, Maier AD et al. Somatostatin receptor-targeted radiopeptide therapy in treatment-refractory meningioma: an individual patient data meta-analysis. *J Nucl Med* 2021; 62(4): 507–513. doi: 10.2967/jnumed.120.249607.