

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação de Parâmetros Quantitativos Obtidos no PET/CT com DOTATOC-⁶⁸GA na Predição de Resposta Terapêutica em Portadores de Neoplasia Neuroendócrina Metastática Submetidos a Tratamento com DOTA-OCTREOTATO-¹⁷⁷Lu

Antônio Felipe de França Sales¹, Felipe Alves Mourato¹, Ana Emília Teixeira Brito¹, Cristiana Altino de Almeida¹, Paulo José de Almeida Filho¹, Aline Lopes Garcia Leal¹

Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco – Real Nuclear¹

RESUMO

Fundamentos: A terapia radioisotópica com receptores de peptídeo utilizando DOTA-octreotato-¹⁷⁷Lu constitui uma outra opção terapêutica (diagnóstica e terapêutica) para TNEs que expressam receptores de somatostatina. Quanto maior a expressão de tais receptores, maior a chance de sucesso com o tratamento. Existem formas de quantificar essa expressão através do PET/CT com DOTATOC-⁶⁸Ga.

Objetivo: Determinar quais parâmetros do PET/CT-DOTATOC-⁶⁸Ga possuem maior acurácia na predição de resposta à TRRP com DOTA-octreotato-¹⁷⁷Lu.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo, observacional, baseado na análise individualizada por lesão categorizada a partir do banco de dados. Foram incluídas as lesões de pacientes portadores de tumor neuroendócrino metastático que receberam tratamento com DOTA-octreotato-¹⁷⁷Lu, que possuíam exame de PET/CT DOTATOC-⁶⁸Ga pré e pós-tratamento, no Real Nuclear do Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco de janeiro de 2016 até janeiro de 2021. Foram utilizados critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST) para avaliação de resposta e curvas ROC para identificar o melhor ponto de corte para os parâmetros quantitativos como *Maximum Standardized Uptake Value* (SUVmax), *Peak Standardized Uptake Value* (SUVpeak), Expressão Total de Receptores de Somatostatina da Lesão (ETRSL) e razão entre SUVmax da lesão pelo hepático.

Resultados: Na predição de resposta à terapia com DOTA-TATE-¹⁷⁷Lu, a variável ETRSL apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 82,6% e acurácia de 94,8% com ponto de corte em 65,6 (intervalo de confiança - IC 0,792-0,996 p=0,001). A variável SUVmax apresentou sensibilidade de 60%, especificidade de 100% e acurácia de 82,6% com ponto de corte em 36,9 (IC 0,636-0,942 p=0,009). A variável SUVpeak apresentou sensibilidade de 80%, especificidade de 82,6% e acurácia de 86,1% com ponto de corte em 15,9 (IC 0,678-0,962 p=0,001). A variável razão SUVmax entre a lesão e o fígado (L/F) apresentou sensibilidade de 60%, especificidade de 100% e acurácia de 84,3% com ponto de corte em 7,53 (IC 0,657-0,952 p=0,003).

Conclusão: A ETRSL foi o parâmetro com maior acurácia na predição de resposta ao tratamento com DOTA-TATE-¹⁷⁷Lu. Contudo, não houve significância estatística, possivelmente pelo tamanho reduzido da amostra. Mais estudos são necessários para confirmar tais achados.

Palavras-chave: Tumor Neuroendócrino. Teranóstico. Lutécio 177. Dotatoc. PET/CT.

INTRODUÇÃO

Neoplasias neuroendócrinas ou tumores neuroendócrinos (TNEs) são tumores

heterogêneos que geralmente exibem um crescimento lento, sendo a apresentação agressiva menos frequente.^{1,2} Os TNEs originados no sistema

Autor Correspondente:

Antônio Felipe de França Sales.

Endereço: Real Nuclear – Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco. Avenida Agamenon Magalhães, nº 4.760, Paissandu, Recife, Pernambuco, Brasil. CEP: 52.010-075
E-mail: antonio_felipe@icloud.com

gastroenteropancreático eram considerados como doenças raras, porém vêm apresentando aumento na incidência nos últimos 40 anos (de 1 para 3,65 a cada 105 por ano) e prevalência (35 a cada 105 habitantes), sendo a melhor acurácia dos métodos diagnósticos um dos responsáveis por esse aumento.^{3,4} Os pacientes portadores de TNEs podem ser assintomáticos ou apresentarem quadro de síndrome carcinóide ou sintomas relacionados a efeitos locais, como compressão, obstrução ou sangramento.⁵ Dada a ampla variedade das lesões e a natureza inespecífica e variável da sintomatologia, bem como uma falta de conhecimento geral sobre a doença, o diagnóstico geralmente ocorre em estágios avançados, onde 60-80% dos pacientes são metastáticos na apresentação, sendo o fígado o principal sítio de metástase.⁶ Uma característica notável dos TNEs bem diferenciados é a expressão de receptores de somatostatina, sendo os tipos 1 e 2 presentes na maioria dos casos.⁶

A tomografia por emissão de pósitrons associada a tomografia computadorizada (PET/CT) com análogos de somatostatina marcados com ⁶⁸Ga tem mostrado acurácia diagnóstica superior à tomografia por emissão de fóton único associada a tomografia computadorizada (SPECT/CT) com octreotídeos marcados com ¹²³I ou ¹¹¹In.⁷ Além disso, oferece vantagens como menor taxa de exposição à radiação, menor tempo de aquisição, maior resolução espacial e possibilidade de quantificação da captação.⁷ O DOTATOC é um análogo da somatostatina com forte correlação com a expressão de receptores tipos 2 e 5.⁸ Como estes receptores estão presentes na imensa maioria dos TNEs, o PET/CT com DOTATOC-⁶⁸Ga é o exame de imagem que possui maior sensibilidade e especificidade, com papel importante no

diagnóstico, estadiamento e avaliação terapêutica destes tumores.⁸

O número de opções terapêuticas para TNEs inoperáveis tem aumentado nos últimos anos.^{9,10} Quimioterapia foi historicamente limitada a tumores de alto grau.⁹ Os análogos “frios” de somatostatina e inibidores multireceptor de tirosina quinase geralmente demonstram uma boa atividade antiproliferativa nos TNEs bem diferenciados.^{11,12,13} A terapia radioisotópica com receptores de peptídeo (TRRP) utilizando DOTA-octreotato-¹⁷⁷Lu constitui uma outra opção teranóstica (diagnóstica e terapêutica) para TNEs que expressam receptores de somatostatina.^{14,15} Quanto maior a expressão de tais receptores, maior a chance de sucesso com o tratamento. Existem algumas formas de quantificar essa expressão através do PET/CT com DOTATOC-⁶⁸Ga, de modo que a definição de um método que tenha maior acurácia na predição de resposta torna-se desejável por auxiliar na estratificação dos pacientes, reduzir o número de efeitos colaterais e atingir uma melhor relação custo-benefício.

MÉTODOS

População e desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, baseado na análise individualizada por lesão categorizada a partir do banco de dados de pacientes portadores de tumor neuroendócrino metastático que receberam TRRP com DOTA-octreotato-¹⁷⁷Lu e que realizaram exame de PET/CT DOTATOC-⁶⁸Ga pré e pós tratamento, em um centro de medicina nuclear, de janeiro de 2016 até janeiro de 2021.

Aquisição da imagem

Os kits DOTATOC utilizados foram marcados com Ga-⁶⁸, obtido através de gerador de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga (Isotope Technologies Garching, Garching bei München, Alemanha) e marcação através do módulo iQS® da ITG GmbH. Os exames de PET/CT-DOTATOC-⁶⁸Ga foram realizados em dois equipamentos harmonizados entre si (Biograph 16 e Biograph horizon; Siemens Healthcare, PA, EUA). Imagens de PET foram obtidas do crânio até o terço proximal dos membros inferiores em modo tridimensional uma hora após injeção intravenosa de aproximadamente 1,85 MBq por quilograma de peso de DOTATOC-⁶⁸Ga. As imagens obtidas foram processadas por reconstrução iterativa (quatro iterações de dez subconjuntos com filtro Gaussian). Os parâmetros da aquisição da tomografia computadorizada (TC) incluíram corte de 5 mm, 120 kV e sem administração de contraste intravenoso.

As TRRPs foram realizadas seguindo o protocolo de quatro aplicações com 7400 MBq de DOTA-octreotato-¹⁷⁷Lu em intervalos de seis a oito semanas.

Variáveis

Os casos incluídos tiveram seus prontuários analisados para coleta das seguintes informações - sexo, idade, sítio primário do TNE, número de ciclos de TRRP e tempo entre o último ciclo e o exame de avaliação de resposta. As imagens da fusão do PET com a TC foram avaliadas para selecionar as lesões que apresentaram captação superior aos tecidos normais circunjacentes. As metástases sólidas e linfonodais foram classificadas em Resposta (R) quando o diâmetro reduziu 30%, em Estabilidade (E) quando o diâmetro reduziu menos do que 30% ou aumentou até 20% e Progressão (P) quando o diâmetro

aumentou mais de 20% no exame de seguimento, de acordo com os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST).^{16,17} Foram excluídas da análise as lesões menores que 1 cm e as lesões ósseas por não haver substrato anatômico mensurável.

Os valores de *Maximum Standardized Uptake Value* (SUVmax), *Peak Standardized Uptake Value* (SUVpeak) e a expressão total de receptores de somatostatina das lesões (ETRSL) foram obtidos através do volume de interesse (VOI) semiautomático com limiar de isocontorno em 40% do SUVmax.

O SUVmax se refere ao pixel com maior intensidade de captação na lesão. O SUVpeak foi obtido a partir da captação no cm³ de maior intensidade na lesão. A ETRSL é calculada a partir da multiplicação do SUV médio da lesão pelo volume total da lesão.

A captação do fígado foi determinada com uma região de interesse (ROI) esférico posicionado em tecido sadio para calcular a razão lesão/fígado (L/F).

Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas como média (com o respectivo desvio-padrão – DP) e mediana (com os valores mínimos e máximos, além do intervalo interquartil). As variáveis categóricas foram descritas como frequência relativa. Para analisar a acurácia dos parâmetros selecionados, foram feitas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) pela metodologia proposta por Delong e colaboradores. O software MedCalc 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018) foi utilizado e um p < 0,05 foi considerado significativo.

RESULTADOS

Vinte pacientes fizeram PRRT no período, dos quais apenas seis possuíam exame de PET/CT com DOTATOC-68Ga pré e pós-tratamento. A idade média desses 6 pacientes foi de 68,3 anos (DP: 9,4), sendo três do sexo masculino. Foram avaliadas 40 lesões destes seis pacientes, sendo que 26 preenchiam os critérios de inclusão. As características das variáveis adquiridas ao PET/CT das 26 lesões podem ser observadas na tabela 1. Destas 26 lesões, 6 (23,1%) tinham origem primária na adrenal, 9 (34,6%) no intestino delgado e 11 (42,3%) no pâncreas.

De acordo com o RECIST, houve resposta objetiva em 5 (19,2%) lesões e estabilidade nas demais. Não foram encontradas lesões cujo diâmetro aumentou em 20% ou mais. A mediana do tempo entre o fim do tratamento e a realização do PET/CT pós-tratamento foi de 5 meses (valor mínimo de 4 meses e máximo de 7 meses).

Nas análises com curvas ROC, observou-se que um SUVmax acima de 36,9 estava correlacionado com presença de resposta na lesão, com sensibilidade de 60,0%, especificidade de 100% e $p=0,023$ (Figura 1). Um SUVpeak acima de 15,9 apresentou sensibilidade de 80,0%, especificidade de 81,0% e $p = 0,003$ (Figura 2). Um ETRSL acima de 65,6 apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 81,0% e $p < 0,001$ (Figura 3). Já um L/F maior que 7,53 apresentou sensibilidade de 60,0%, especificidade de 100% e $p = 0,009$ (Figura 4). Apesar da melhor capacidade de predição de resposta do ETRSL, não houve diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros quando as curvas ROC foram comparadas (Figura 5).

Figura 1. Curva ROC SUVmax

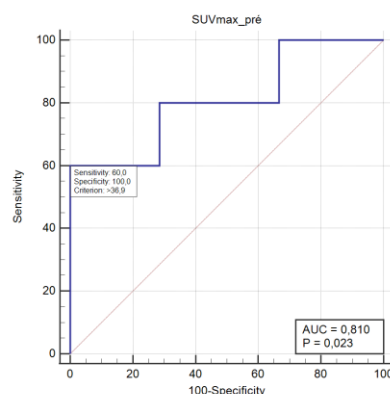


Figura 2. Curva ROC SUVpeak

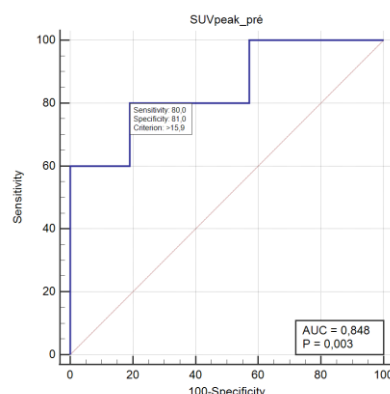


Figura 3. Curva ROC ETRSL

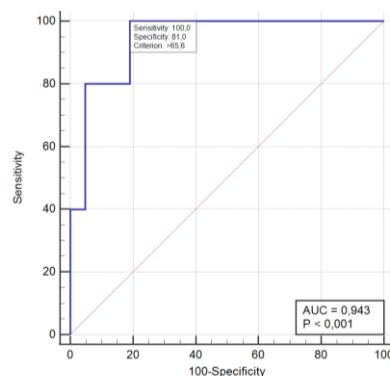


Tabela 1: características das 20 lesões incluídas

	TIPOS DE LESÃO																				
	Hepáticas							Linfonodais							Outras						
	N	Min	Max	Med1	Med2	DP	Inter.	N	Min	Max	Med1	Med2	DP	Inter.	N	Min	Max	Med1	Med2	DP	Inter.
SUVMAX	1 4	4,700	56,600	19,293	17,15 0	14,8418	5,900 - 22,700	5	13,10 0	53,700	31,08 0	22,80 0	18,318 8	16,925 - 49,125	7	3,30 0	19,80 0	12,22 9	12,30 0	6,019 9	7,250 - 16,95 0
SUVPEAK	1 4	3,800	46,900	14,779	13,30 0	11,5731	4,400 - 20,000	5	10,70 0	39,400	23,86 0	17,20 0	13,407 8	13,775 - 37,750	7	2,60 0	15,90 0	9,143 8,300	8,300	4,902 7	5,225 - 13,47 5
ETRSL	1 4	21,40 0	1394,80 0	204,30 7	44,00 0	372,632 6	28,300 - 236,40 0	5	35,00 0	132,90 0	81,10 0	74,60 0	36,508 6	58,250 - 105,97 5	7	4,60 0	29,00 0	19,75 7	20,30 0	8,867 7	13,92 5 - 27,42 5
RELAÇÃO SUVMAX DA LESÃO PELO SUVMAX HEPÁTICO MAIOR DIÂMETRO PRÉ- TRATAMENTO	1 4	1,880	8,448	3,933	3,649	2,0376	2,360 - 4,830	5	3,541	10,959	6,587	4,851	3,4842	3,789 - 10,026	7	1,10 9	3,600	2,326	2,236	0,939 4	1,476 - 3,082
MAIOR DIÂMETRO PRÉ- TRATAMENTO	1 4	1,000	4,900	2,357	2,000	1,2315	1,600 - 3,200	5	1,100	2,200	1,680	1,600	0,4324	1,400 - 2,050	7	1,00 0	3,700	1,957	1,800	0,910 8	1,300 - 2,350
MAIOR DIÂMETRO EXAME PÓS- TRATAMENTO	1 4	1,000	3,300	2,064	2,000	0,7012	1,500 - 2,500	5	0,700	2,300	1,540	1,500	0,7092	0,925 - 2,225	7	0,80 0	2,600	1,600	1,400	0,627 2	1,150 - 2,050

Legenda: N: número de lesões. Mín: valor mínimo. Max: valor máximo. Med1: média. Med2: mediana. DP: desvio-padrão. Inter: intervalo interquartil.

Figura 4. Curva ROC relação L/F

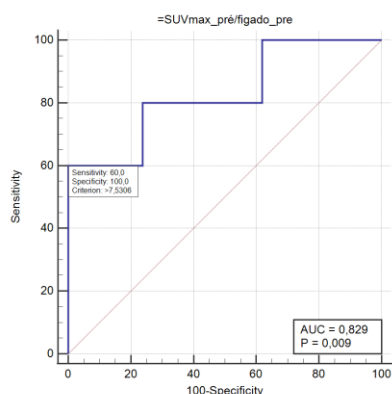
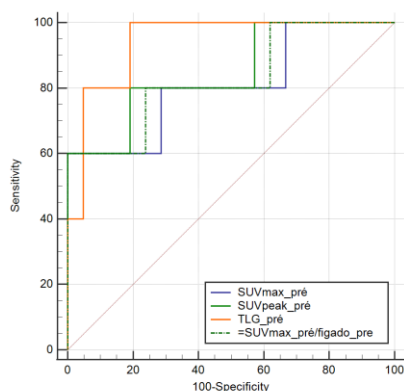


Figura 5. Comparação das curvas ROC entre diferentes métodos



DISCUSSÃO

Neste estudo foi demonstrado como o PET/CT-DOTATOC-⁶⁸Ga pode auxiliar na predição de resposta terapêutica à TRRP com DOTA-octreotato-¹⁷⁷Lu. A análise realizada destacou três maneiras que o PET/CT-DOTATOC-⁶⁸Ga oferece para se estimar a expressão de receptores de somatostatina nas lesões, dentre as quais a ETRSL obteve a maior sensibilidade e especificidade na predição de resposta à TRRP. Tais achados sugerem um incremento em representatividade e valor preditor para métodos que utilizam parâmetros volumétricos associados aos de captação das lesões.

A expressão de receptores de somatostatina começou a ser demonstrada *in vivo* pela cintilografia (Octreoscan) e ainda é utilizada em serviços onde não há PET/CT disponível.¹⁹ Mesmo em situações onde há SPECT/CT, a performance do PET/CT é superior, com sensibilidade variando entre 86-100% e especificidade variando de 79-100%.^{19,20} Como consequência, as sociedades europeias de medicina nuclear e de tumores neuroendócrinos o recomendam como procedimento diagnóstico de primeira linha para estadiamento ou localização de sítio primário e para seleção de pacientes candidatos à TRRP.^{19, 20}

Entretanto, para poder ser utilizado como uma ferramenta auxiliar a decisão clínica, é importante conhecer as limitações do PET/CT com DOTATOC-⁶⁸Ga no contexto do TNE.²¹ Apesar da alta sensibilidade e especificidade, diversos processos fisiológicos e patológicos podem apresentar expressão de receptores de somatostatina.^{19,22} São casos de falso positivos a captação no processo uncinado do pâncreas, em baço acessório (incluindo os intrapancreáticos), processos inflamatórios (devido ao aumento de receptores em linfócitos ativados) e tumores não-neuroendócrinos (incluindo câncer de mama, melanoma, linfoma, sarcoma, carcinoma de células renais, carcinoma diferenciado de tireóide, astrocitoma entre outros).^{21,22} Falso negativos podem ser observados em casos de lesões com dimensões inferiores à resolução espacial do equipamento e em casos de desdiferenciação tumoral. Outras limitações encontradas no uso do PET/CT com DOTATOC-⁶⁸Ga para a avaliação de TNE é a baixa disponibilidade do método e seu alto custo.^{21,22}

A TRRP tem se mostrado um tratamento sistêmico efetivo no manejo clínico de pacientes com TNEs metastáticos com alta expressão de receptores de somatostatina.¹⁸ Seu mecanismo de ação baseia-se na

ligação específica ao receptor de somatostatina superexpresso na superfície celular do TNE, permitindo sua internalização, onde as partículas β de alta energia ($E = 490$ KeV) irão induzir apoptose via dano direto ao DNA ou indireto através da produção de radicais livres.¹⁸ Uma vantagem do ^{177}Lu (meia-vida: 6,7 dias) é a emissão concomitante de radiação gama ($E = 113$ KeV e 208 KeV), o que permite aquisição de imagens de SPECT/CT, úteis para dosimetria e avaliação de resposta terapêutica imediata.¹⁸ Em 2017, o estudo de fase III NETTER-1 mostrou que o tratamento com DOTA-octreotato- ^{177}Lu resultou em maior sobrevida livre de progressão e maior taxa de resposta em comparação com alta dose de análogo de somatostatina “frio” em pacientes com TNE avançado de intestino delgado.¹⁸ A identificação de biomarcadores que avaliem a eficácia e a probabilidade de resposta à TRRP é de extrema importância clínica.¹⁸

Alguns estudos destacaram parâmetros como captação das lesões através do SUVmax isolado, razão da captação L/F e L/B como marcadores preditivos de resposta terapêutica, outros acrescentaram parâmetros volumétricos como a expressão total de receptores de somatostatina das lesões.¹⁷ Há ainda a abordagem por duplo isótopo, que utiliza estudos de PET/CT com FDG- ^{18}F para avaliar o metabolismo glicolítico das lesões, trazendo informações adicionais sobre possível desdiferenciação, uma vez que os TNEs podem ter comportamento heterogêneo e podem reduzir a expressão de receptores de somatostatina e aumentar o índice mitótico ao longo do tempo, tornando-se menos responsivos à TRRP.¹⁸ Contudo, uma avaliação sistemática para definição de critérios confiáveis para estratificação do tratamento ainda se faz necessária.¹⁸

Em relação aos critérios RECIST utilizados para avaliação de resposta neste artigo, alguns estudos revelam uma melhor

correlação entre sobrevida livre de progressão e critérios de Choi, que além das dimensões, utiliza parâmetros de atenuação das lesões para avaliar resposta.²⁴ O RECIST possui limitações em tumores de baixo grau, que não costumam variar tanto as dimensões.^{23,24} Além disso, tais lesões podem até aumentar de volume e não necessariamente significar progressão.^{23,24} Isso pode se traduzir em subestimação do tratamento proposto e sua descontinuação inapropriada.^{23,24} Não foi possível utilizar os critérios de Choi no presente estudo pois foram definidos para exames contrastados.

Este estudo avaliou se os parâmetros iniciais de SUVmax, SUVpeak, razão L/F e ETRSL dos exames de PET/CT com DOTATOC- ^{68}Ga apresentam correlação com resposta radiológica objetiva à TRRP com DOTA-octreotato- ^{177}Lu . Dentre as variáveis analisadas, a ETRSL apresentou a maior acurácia. Os demais parâmetros obtiveram desempenho semelhante. Tais achados sugerem um maior valor prognóstico para a variável que utiliza parâmetros volumétricos da lesão em sua totalidade. Todavia, não houve diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros, possivelmente devido ao tamanho reduzido da amostra.

Atualmente, o SUVmax é mais amplamente utilizado nos estudos de avaliação de resposta, embora o SUVpeak já tenha sido recomendado como alternativa mais robusta em alguns estudos.²⁵ Essas quantificações estão sujeitas a incertezas decorrentes de parâmetros de aquisição e reconstrução, ruído, movimentação, efeito de volume parcial e segmentação do VOI.²⁵ A ETRSL e a carga tumoral (soma dos volumes utilizados para ETRSL de todas as lesões) já foram descritos como preditores de sobrevida livre de progressão em pacientes com TNE metastático.²⁶ A captação média na lesão como um todo pode ter maior poder preditivo do que a captação em

determinado ponto ou pequeno volume isolado. Mais estudos clínicos são necessários para determinação da superioridade da ETRSL ou SUV (máximo ou de pico) na quantificação e predição de resposta terapêutica.

CONCLUSÕES

A ETRSL mostrou melhor acurácia para identificar as lesões que responderam à

TRRP. Contudo, não houve significância estatística quando comparado com os demais parâmetros, talvez pelo número pequeno de lesões avaliadas, sendo necessários estudos maiores para confirmar os achados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clark OH, Benson AB 3rd, Berlin JD, et al: NCCN clinical practice guidelines in oncology: Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:712-747G. doi: 10.6004/jnccn.2009.0050
2. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al: Gastroenteropancreatic neuro-endocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2
3. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al: The epidemiology of gastro- enteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:1-18. doi:10.1016/j.ecl.2010.12.005
4. Frilling A, Akerstrom G, Falconi M, et al: Neuroendocrine tumor disease: An evolving landscape. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:163-185 doi: 10.1530/ERC-12-0024
5. Bodei L, Kidd M, Modlin IM, et al: Neuroendocrine tumors. In: Aktolun C, Goldsmith SJ, (eds): Nuclear Oncology. Philadelphia, Baltimore, New York, London: *Wolters Kluwer* 2015 doi 10.1016/j.beem.2016.01.002
6. Frilling A, Clift AK: Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2015;121:1172-1186 doi: 10.1002/encr.28760
7. Mallory GW, Fang S, Giannini C, et al: Brain carcinoid metastases: Outcomes and prognostic factors. *J Neurosurg* 2013;118:889-895. doi: 10.3171/2013.1
8. Kratochwil C, et al. SUV of [68Ga]DOTATOC-PET/CT Predicts Response Probability of PRRT in Neuroendocrine Tumors. *Molecular Imaging And Biology* 2014;17(3):313-318. doi: 10.1007/s11307-014-0795-3
9. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al: One hundred years after carcinoid: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072. doi: 10.1200/JCO
10. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al: ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95:157-176. doi: 10.1159/000335597
11. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al: Gastroenteropancreatic neuro- endocrine tumours. *Lancet Oncol* 11. Modlin IM, Gustafsson BI, Pavel M, et al: A nomogram to assess small-intestinal neuroendocrine tumor (carcinoid) survival. *Neuroendocrinology* 2010;92:143-157. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2
12. Weber HC: Medical treatment of neuroendocrine tumours. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20:27-31 doi: 10.1097/MED.0b013e32835c034f
13. Stevenson R, Libutti SK, Saif MW: Novel agents in gastroentero- pancreatic neuroendocrine tumors. *J Pancreas* 2013;14:152-154. doi: https://doi.org/10.6092/1590-8577/1470
14. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al: Somatostatin-receptor- based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:53-73. doi: 10.1677/ERC-09-0078
15. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al: The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;40:800-16. doi: 10.1007/s00259-012-2330-6
16. Eisenhauer EA et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised recist guideline

- (version 1.1). *European Journal of Cancer* 2009;45(2):228-247. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
17. Gupta, Santosh et al "Use of PERCIST and RECIST for response evaluation in patients with neuroendocrine tumors treated with 177Lu-DOTATATE." *Journal of Nuclear Medicine* 2011; 52(1). doi: 10.1007/s00259-017-3687-3
 18. Liberini V, et al. The Challenge of Evaluating Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: the present and the future. *Diagnostics* 2020;10(12):1083. doi: 10.3390/diagnostics10121083
 19. Sharma P, et al. Predictive value of 68Ga-DOTANOC PET/CT in patients with suspicion of neuroendocrine tumors: Is its routine use justified? *Clin. Nucl. Med.* 2014;39:37-43. doi: 10.1097/RLU.0000000000000257
 20. Rufini V, et al. Role of PET/CT in the functional imaging of endocrine pancreatic tumors. *Abdom. Imaging* 2012;37:1004-1020. doi: 10.1007/s00261-012-9871-9
 21. Bozkurt MF, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017;44:1588-1601. doi: 10.1007/s00259-017-3728-y.
 22. Rozenblum L., Mokrane F.-Z., Yeh R., Sinigaglia M., Besson F., Seban R.-D., Chougnat C.N., Revel-Mouroz P., Zhao B., Otal P., et al. The role of multimodal imaging in guiding resectability and cytoreduction in pancreatic neuroendocrine tumors: Focus on PET and MRI. *Abdom. Radiol.* 2019;44:2474-2493. doi: 10.1007/s00261-019-01994-5.
 23. Raymond E, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2018;107:237-245. doi: 10.1159/000491999
 24. Solis-Hernandez MP, et al. Evaluating radiological response in pancreatic neuroendocrine tumours treated with sunitinib: comparison of Choi versus RECIST criteria (CRIPNET_ GETNE1504 study). *Br J Cancer* 2019;121:537-544. doi: 10.1038/s41416-019-0558-7
 25. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009;50(1):122-150. doi: 10.2967/jnumed.108.057307
 26. Toriihara A, Baratto L, Nobashi T. *et al.* Prognostic value of somatostatin receptor expressing tumor volume calculated from 68Ga-DOTATATE PET/CT in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2244-51. doi: 10.1007/s00259-019-04455-9