

gerne adskiller sig især på to punkter. Der gives to behandlinger med  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC med to måneders mellemrum i et regime, som er udviklet i Basel. Da  $^{90}\text{Y}$  ikke udsender gammastråler, er der færre strålehygiejniske forholdsregler, og der kan ikke foretages skintigrafi på behandlingsdosis, hvilket vanskeliggør individuel dosimetri.

Der er i 2009 udført 46 behandlinger på 16 patienter på Rigshospitalet. De første resultater opgøres tre måneder efter afsluttet behandling og vil kunne foreligge medio 2010.

De to centre samarbejder for at forbedre behandlingen. Mulige fremtidsscenerier er kombinationsbehandling med  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC og  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, udvikling af bedre peptidligander og isotoper samt PRRT kombineret med medicinsk behandling [1, 3].

**KORRESPONDANCE:** Jann Mortensen, Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin og PET, Rigshospitalet, 2100 København Ø.  
E-mail: jann.mortensen@rh.regionh.dk

**ANTAGET:** 3. februar 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 31. maj 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

#### LITTERATUR

1. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009;90:220-6.
2. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA $_0$ Tyr $_3$ ]Octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-30.
3. Brans B, Bodei L, Giammarile F et al. Clinical radionuclide therapy dosimetry: the quest for the »Holy Gray«. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:772-86.
4. Barone R, Walrand S, Konijnenberg M et al. Therapy using labelled somatostatin analogues: comparison of the absorbed doses with  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe $_1$ -octreotide and yttrium-labelled DOTA-D-Phe $_1$ -Tyr $_3$ -octreotide. *Nucl Med Commun* 2008;29:283-90.
5. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46:625-66S.
6. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:207-16.
7. Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz Junak D et al.  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-D-Phe $_1$ -Tyr $_3$ -octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers* 2002;66:393-8.
8. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA $_0$ Tyr $_3$ ]octreotate. *J Clin Oncol* 2004;22:2724-9.

## Lokalisationsdiagnostik af neuroendokrine gastrointestinale tumorer

Andreas Kjær, Ulrich Knigge, Jann Mortensen, Carsten Palnæs Hansen & Eva Fallentin

Hos patienter med symptomer, der giver mistanke om en neuroendokrin tumor (NET), udføres biokemiske analyser, f.eks. kromogranin A (CgA) og *5-hydroxyindoleacetic acid* (5-HIAA) og billeddiagnostik med henblik på lokalisering, *staging* og planlægning af terapi, herunder operation. Biokemisk og molekylærbiologisk analyse vil ikke blive behandlet nærmere her. Ved ultralydsvejledt biopsitagning er de billeddiagnostiske metoder også anvendelige.

I Danmark benyttes aktuelt særligt computertomografi (CT), somatostatinreceptorskintigrafi (SRS), endoskopi samt endoskopisk ultralydsundersøgelse. Magnetisk resonans (MR)-skanning kan også benyttes, men bliver det ikke rutinemæssigt. Hvilke undersøgelser, der benyttes, afhænger af den konkrete problemstilling, og oftest benyttes flere modaliteter parallelt.

Overordnet kan man skelne mellem billeddiagnostiske undersøgelser, der skal påvise en mistænkt primærtumor og evt. metastaser og undersøgelser,

hvor man ønsker at monitorere progression og behandlingsrespons. I praksis bliver de fleste patienter med kendt NET i Danmark fulgt med CT samt SRS. Endelig kan en positiv SRS give en forventning om behandlingseffekt med somatostatinanaloger eller



#### FORKORTELSER

$^{111}\text{In}$  = Indium-111

CT = computertomografi

ERCP = endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi

EUS = endoskopisk ultralyd

MDCT = multidetektorcomputertomografi

MIBG = metaiodobenzylguanidin

MR = magnetisk resonans-skanning

NET = neuroendokrin tumor

PET = positronemissionstomografi

RECIST = *response evaluation criteria in solid tumors*

SPECT = enkeltfotonemissionstomografi

US = ultralydsundersøgelse

#### STATUSARTIKEL

Rigshospitalet,  
Klinik for Klinisk Fysiologi,  
Nuklearmedicin & PET,  
Kirurgisk Klinik C og  
Radiologisk Klinik, og  
Københavns Universitet,  
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

radioaktivt mærkede somatostatinanaloger (radio-nuklidbehandling).

### COMPUTERTOMOGRAFI VED NEUROENDOKRINE TUMORER

CT har høj sensitivitet for detektion af NET, hvilket gælder såvel primærtumorer som metastaser til mesenterium, retroperitoneum og lever samt ekstra-abdominalt. Da langt de fleste NET er velvaskulariserede og mest synlige i tidlige faser efter intravenøs kontrastindgift, anvendes CT-protokoller med skanning i såvel arterie- som venefase [1] (**Figur 1**). Med udviklingen af multidetektor-computertomografi (MDCT), som giver mulighed for hurtig skanning af et stort volumen i forskellige vaskulære faser med tynde snit og multiplanar rekonstruktion, er sensitiviteten yderligere forbedret. Således fandt man i en retrospektiv opgørelse af insulinomer i pancreas en sensitivitet på 94% ved anvendelse af MDCT med tynde snit, mens sensitiviteten for en teknik uden tynde snit var på 57% [2]. Vi har tidligere vist, at MDCT har tilsvarende høj sensitivitet for små pan-

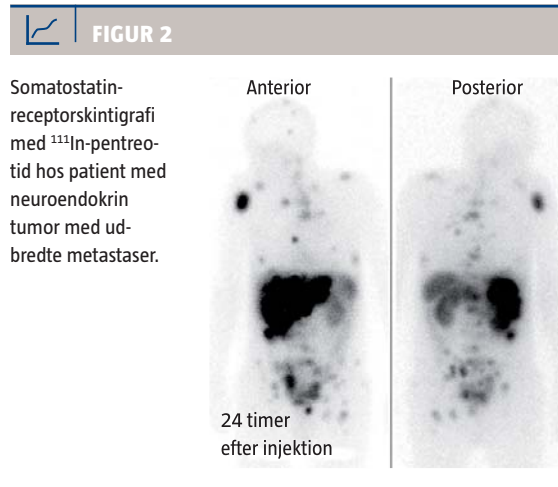
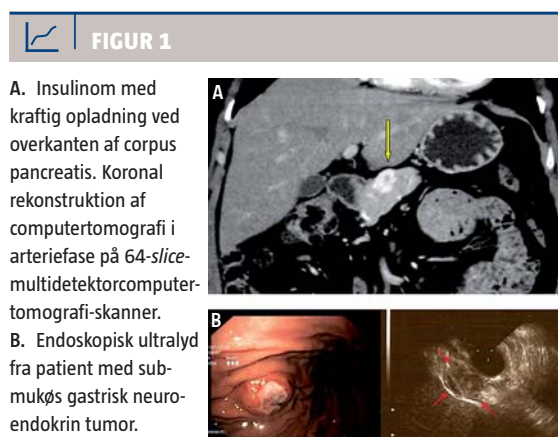
creaticoduodenale tumorer, herunder gastrinomer [3]. Ved diagnostik af karcinoider har CT en sensitivitet omkring 60-70%, men denne er formentlig øget med indførelsen af MDCT og for tyndtarmskarcinoid også ved anvendelse af CT-enteroklyse eller peroral indgift af vand, som gør det muligt at erkende den øgede arterielle opladning i såvel den primære tyndtarmstumor som i en sekundærtumor i mesenteriet [4]. Levermetastaser fra NET er ofte små og hyppigt kun synlige i arteriefasen. Ved anvendelse af spiral (*single-detektor*)-CT er der fundet en sensitivitet på ca. 80% [5]. Denne er formentlig også højere med MDCT på grund af den forbedrede rumlige og temporale opløsning.

CT kan også med stor præcision bedømme tumorrespons, og CT vurderet efter *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST)-kriterier [6] indgår som rutine i monitoreringen af patienter i behandling for NET.

### SOMATOSTATINRECEPTORSKINTIGRAFI VED NEUROENDOKRINE TUMORER

Neuroendokrine tumorer kan visualiseres ved hjælp af nuklearmedicinsk billeddiagnostik. Metoderne udnytter, at mere end 80% af NET udtrykker et højt antal somatostatinreceptorer på celleoverfladen, særligt undertyperne 2 og 5 [7, 8]. Da niveauet af somatostatinreceptor 2 er langt højest [7], er det i praksis denne receptor, som nuklearmedicinsk billeddiagnostik er rettet mod. Benigne insulinomer og lavt differentierede neuroendokrine karcinomer udtrykker i mindre grad somatostatin 2- og 5-receptorer [8]. Tages prævalensen af de forskellige neuroendokrine tumortyper med, er langt hovedparten af NET dog somatostatinreceptor 2-positive.

Aktuelt anvendes som rutinemetode for SRS en ligand for somatostatin 2-receptoren, pentreotid, der er mærket med Indium-111 ( $^{111}\text{In}$ ), som er en isotop, der er velegnet til billeddannelse med gammakameraer (**Figur 2**). Præparatet markedsføres under navnet Octreotid.  $^{111}\text{In}$  har en halveringstid på 2,8 dage, hvilket er hensigtsmæssigt med henblik på at kunne udføre skanninger sent efter indgift. Normalt gives omkring 200 MBq  $^{111}\text{In}$ -pentreotid, og der skannes med gammakamera efter 24 samt evt. igen efter 48 timer. Benyttes sene optagelser, er det oftest for at afklare, om aktivitet på tidlige billeder var NET (stationær) eller aktivitet i tarmlumen pga. lever-galdevejs-udskillelse (ikke stationær). For at mindske effekten af tarmudskillelse gives der normalt laksativ i forbindelse med undersøgelsen. Efter 24 timer udføres – ud over planare billeder – tillige enkeltfoton-emissionstomografi (SPECT), hvilket øger sensitiviteten af undersøgelsen betydeligt. Undersøgelsen kan



udføres i kombination med lavdosis-CT med henblik på lokalisation, evt. som diagnostisk CT, hvorved en selvstændig CT kan udelades.

Sensitiviteten af undersøgelsen afhænger, som tidligere nævnt, i høj grad af tilstedeværelsen af somatostatin 2-receptorer, der igen er afhængige af tumortype [9]. Således finder de fleste en sensitivitet på 80-100% for karcinoide tumorer, og de fleste fungerende neuroendokrine pancreastumorer. I den modsatte ende af spektret ligger insulinomer, hvor sensitiviteten er beskrevet til ca. 50%. Da incidensen er højest for de neuroendokrine tumortyper, hvor  $^{111}\text{In}$ -pentreotid har en høj sensitivitet, er der også en høj sensitivitet for et uselekeret materiale. Således har vi selv nyligt i en serie på 100 konsekutive neuroendokrine tumorpatienter fundet en sensitivitet på 89% [10].

Den hastige udbredning af positronemissionstomografi (PET)-skannere har ledt til udvikling af PET-baserede somatostatinreceptorligander med henblik på PET-SRS. PET har en række fordele i forhold til konventionel gammakamerateknik i form af SPECT. De væsentligste fordele er for det første mulighed for kvantitering, således at man bedre kan udtrykke det absolutte niveau af receptorer og følge ændringer i den enkelte patient. Dette kan også være en fordel, hvis SRS skal benyttes i planlægning af radionuklidterapi med f.eks.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE rettet mod somatostatin 2-receptorer. For det andet er PET-teknologi mere følsom end SPECT og har en bedre rumlig opløsningsevne. I dag er den dominerende SRS-PET-tracer, som er tilgængelig i større omfang,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC [11].  $^{68}\text{Ga}$  har en halveringstid på 68 minutter, og man er således henvist til at udføre skanninger tidligt efter indgift af sporstoffet.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC har ligeledes en højere affinitet end  $^{111}\text{In}$ -pentreotid for somatostatinreceptor 2. Andre PET-tracere rettet mod somatostatinreceptorer er aktuelt under udvikling, og tiden vil vise, om PET-baseret SRS vil blive rutine – og i givet fald med hvilken tracer.

#### ANDRE TRACERE TIL ENKELTFOTONEMISSIONSTOMOGRAFI OG POSITRONEMISSIONSTOMOGRAFI

Metaiodobenzylguanidin (MIBG) mærket med  $^{123}\text{I}$ , der optages på samme måde som noradrenalin, blev tidligere i højere grad anvendt til neuroendokrine gastroenteropankreatiske tumorer. I dag benyttes undersøgelsen mest til katekolaminsecernerende tumorer som fæokromocytomer, paragangliomer og neuroblastomer. Vi har nyligt vist, at i en serie af konsekutive patienter med gastroenteropankreatiske NET, var der kun meget få tumorer, som var SRS-negative og MIBG-positive [10]. I visse centre anvendes

#### ! FAKTABOKS

Multidetektorcomputertomografi (MDCT) med intravenøs kontrast og somatostatinreceptor-skintigrafi (SRS) med enkeltfotonemissionstomografi har høj sensitivitet ved neuroendokrine tumorer og anvendes rutinemæssigt til diagnostik og stadiinddeling.

Computertomografi anvendes rutinemæssigt til terapimonitorering (*response evaluation criteria in solid tumors*).

SRS er en helkropsundersøgelse, og en positiv SRS er påkrævet for at opnå effekt af radionuklidbehandling. SRS kan kombineres med diagnostisk MDCT.

Endoskopisk ultralyd anvendes ved gastroduodenale og pankreatiske neuroendokrine tumorer med henblik på vurdering af tumorlokalisering samt tumor- og nodusstadiet.

des i udvalgte patienter endvidere PET-tracerne  $^{18}\text{F}$ -DOPA og  $^{11}\text{C}$ -5-HTP. I nogle mindre serier af patienter er det vist, at  $^{18}\text{F}$ -DOPA har en moderat sensitivitet på 65% for karcinoider [12], mens den er høj for fæokromocytomer [13]. Den praktiske anvendelighed af  $^{11}\text{C}$ -5-HTP begrænses af dens korte halveringstid på ti minutter og dermed kravet om cyklotron. I en sammenligning af SRS med  $^{111}\text{In}$ -pentreotid blev der påvist flere (særligt små) foci med  $^{11}\text{C}$ -5-HTP [14]. Dette kan dog skyldes forskel på PET- og SPECT-teknik, og det er ikke sikkert, at samme forskel kan påvises, hvis der sammenlignes med PET-SRS. Samlet set må den præcise diagnostiske værdi og evt. gevinst ved anvendelse af  $^{11}\text{C}$ -5-HTP beskrives som ikke endeligt afklaret.

#### MAGNETISK RESONANS-SKANNING

MR benyttes i udvalgte tilfælde ved NET og oftest som supplement til CT. Udførte studier har fundet en høj (> 90%) sensitivitet for diagnostik af pankreatiske NET ved hjælp af MR [15]. Sensitiviteten for ekstrapankreatiske NET er væsentligt lavere.

#### ENDOSKOPI VED NEUROENDOKRINE TUMORER

Gastroskopi og kolo-/sigmoideoskopi med biopsi anvendes i diagnostik og kontrol af NET i øsofagus, ventrikel, duodenum, colon og rektum. Hyppigt findes de små symptomløse NET i ventrikel, duodenum og rektum tilfældigt ved endoskopi, der udføres i forbindelse med udredning for abdominalia eller diarre, uden at disse symptomer er forårsaget af NET.

Karcinoide NET i ileum findes undtagelsesvis ved ileokoloskopi. Der foreligger kun få undersøgelser med få patienter over enkelt- eller dobbeltballondenoskopi i diagnostik af ileale NET. Metoden bør udføres i udvalgte tilfælde, hvor det er væsentligt at identificere den primære karcinoidtumor [16]. Det samme gør sig gældende for kapselendoskopi, som kan afsløre selv meget små karcinoider i tyndtarmen [17, 18]. Et væsentligst problem er dog ved den efter-

følgende laparotomi at identificere de små påviste tumorer og samtidigt sikre, at alle tumorer er fjernet, idet de ofte er multiple.

Endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi (ERCP) har sjældent diagnostisk betydning for lokalisering af NET.

Endoskopisk ultralyd (EUS) anvendes ved stadienddeling af gastroduodenale og pankreatiske NET med henblik på at vurdere gennemvækst og lokal lymfeknudemetastaser (Figur 1). En sensitivitet på 80% ses ved pankreatiske NET, men sensitiviteten er noget mindre ved gastroduodenale NET pga. af disse tumorer oftest ringe størrelse [5, 19].

Rektal ultralyd anvendes ved rektale NET, der er større end en centimeter, med henblik på at vurdere gennemvækst og lokal spredning [20].

Intraoperativ gastroskopi, EUS eller ultralydsundersøgelse (US) anvendes til lokalisering af de oftest små pankreatikoduodenale NET. Ved gastroskopi- eller EUS-vejledt blækmarkering af de få millimeterstore men endokrint symptomgivende duodenale NET (oftest gastrinomer) kan disse identificeres peroperativt og derpå resekeres. Ved intraoperativ US kan pankreatiske NET identificeres og resektabilitet vurderes.

### INVASIVE METODER MED BLODOPSAMLING

I de ganske få tilfælde, hvor CT/MR eller SRS ikke kan lokalisere ganske små pankreatikoduodenale gastrinomer og specielt insulinomer, kan man anvende portalveneopsamling eller sekretin eller calciumstimuleret angiografi med opsamling af venøst blod til bestemmelse af gastrin eller insulin.

### KONKLUSION

Lokalisationsdiagnostik af NET kan foregå ved hjælp af CT, SRS med SPECT eller PET, MR og ved endoskopisk baserede metoder. Hver metode har sine fordele, og en kombination er ofte nødvendig afhængig af den konkrete problemstilling.

**KORRESPONDANCE:** *Andreas Kjær*, Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin & PET, Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: [kjaer@mfi.ku.dk](mailto:kjaer@mfi.ku.dk)

**ANTAGET:** 26. januar 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 23. august 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

### LITTERATUR

- Ricke J, Klose KJ, Mignon M et al. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol* 2001;37:8-17.
- Gouya H, Vignaux O, Augui J et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR* 2003;181:987-92.
- Rapport ED, Hansen CP, Kjær A et al. Multidetector computed tomography and neuroendocrine pancreaticoduodenal tumors. *Acta Radiol* 2006;47:248-56.
- Horton KM, Kamel I, Hofmann L et al. Carcinoid tumors of the small bowel: A multitechnique imaging approach. *AJR* 2004;182:559-67.
- Dromain C, Baere T, Lumbroso J et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: A prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*;23:70-8.

- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- Binderup T, Knigge U, Mellon Mogensen A et al. Quantitative gene expression of somatostatin receptors and noradrenaline transporter underlying scintigraphic results in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2008;87:223-32.
- Reubi JC. Peptide receptor expression in GEP-NET. *Virchows Arch* 2007;451:547-550.
- Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>]- and [<sup>123</sup>I-Tyr<sup>3</sup>]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20:716-31.
- Binderup T, Knigge U, Loft A et al. Functional imaging of Neuroendocrine tumors – a head to head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, MIBG scintigraphy and fluro-deoxyglucose-PET. *J Nucl Med* 2010;51:704-12.
- Gabriel M, Decristoforo C, Kessler D et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr<sup>3</sup>-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48:508-18.
- Hoegerle S, Schneider B, Kraft A et al. Imaging of a metastatic gastrointestinal carcinoid by F-18-DOPA positron emission tomography. *Nuklearmedizin* 1999;38:127-30.
- Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C et al. Pheochromocytomas: detection with <sup>18</sup>F DOPA whole-body PET-initial results. *Radiology* 2003; 222: 507-12.
- Orlefors H, Sundin A, Garske U et al. Whole-body <sup>11</sup>C-5-Hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3392-3400.
- Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol* 2001;74:968-73.
- Bellutti M, Fry LC, Schmitt J et al. Detection of neuroendocrine tumors of the small bowel by double balloon enteroscopy. *Dig Dis Sci* 2009;54:1050-8.
- Bailey et al. Diagnosis and outcome of small bowel tumors found by capsule endoscopy: a three-center Australian experience. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2237-43.
- van Tuyl et al. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006;64:66-72.
- De Angelis et al. Endosonography in decision making and management of gastrointestinal endocrine tumors. *Eur J Ultrasound* 1999;10:139-50.
- Scherübl. Rectal carcinoids are on the rise: early detection by screening endoscopy. *Endoscopy* 2009;41:162-5.