

der er opbygget af en blanding af enterokromaffine celler og mucinproducerende celler (gobletceller) [9]. Disse spænder morfologisk over tre grader af differentiering fra veldifferentieret GCC (gruppe A) over tumorer med mindre områder af adenokarcinomlignende signetringscelletumor (gruppe B) til tumorer med større områder af lavt differentieret adenokarcinom (gruppe C) (se Tabel 1) [10].

De fleste lokaliserede tumorer opdages tilfældigt i forbindelse med operation for akut appendicitis.

Colon-NET er yderst sjældne og er typisk lavt differentierede neuroendokrine karcinomer med dårlig prognose (Figur 1F).

Rectum-NET (Figur 1E) er derimod relativt hyppige, og de er oftest en centimeter eller derunder. Prognosen for disse er som regel god. De fleste er symptomfrie og opdages tilfældigt ved sigmoideoskopi.

#### SAMMENFATNING OG PERSPEKTIVER

GEP-NET er sjældne tumorer, der trods fællestræk også udgør en heterogen tumorgruppe morfologisk, klinisk og behandlingsmæssigt. Trods øget opmærksomhed på og interesse for GEP-NET gennem de seneste 100 år er forståelsen af disse tumorer stadig mangelfuld. Først inden for de seneste ti år har WHO introduceret en klassifikation af GEP-NET, og repræsentanter for ENETS medlemslande har inden for de seneste par år introduceret en TNM-klassifikation for GEP-NET. Da tumorerne er så sjældne, er det vigtigt for den fremtidige forskning og dermed forståelse af GEP-NET at samle patienterne på så få steder som

muligt, og at de forskellige centre har et tæt samarbejde. I ENETS-regi er der udarbejdet kliniske retningslinjer og »mindstekrav« inden for bl.a. den histologiske rapport. En sådan ensrettet klassifikation af de forskellige tumoregenskaber vil øge kvaliteten af fremtidige studier af NET.

**KORRESPONDANCE:** Birgitte Hartnack Federspiel, Patologiafdelingen, Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: birgitte.federspiel@rh.regionh.dk

**ANTAGET:** 22. januar 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 3. maj 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

#### LITTERATUR

1. Medlemmer af the Nordic NE Tumour Group: Öberg K, Astrup L, Eriksson B et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncologica* 2004;43:617-36.
2. Plöckinger U, Rindi G, Arnold A et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80:394-424.
3. ENETS' consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors part 1 – stomach, duodenum and pancreas. (*Neuroendocrinology* 2006;84:No. 3) and part 2-midgut and hindgut tumors. (*Neuroendocrinology* 2008;87: No.1)
4. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH et al. 2000 Histological typing of endocrine tumours. 2 Ed. *International Histological Classification of Tumours*. Berlin: Springer, 2000.
5. Rindi G, Klöppel G, Ahlman H et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
6. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757-762.
7. 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;26:3063-72.
8. Anlauf M, Enosawa T, Henopp T. Primary lymph node gastrinoma or occult duodenal microgastrinoma with lymph node metastases in a MEN1 patient. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1101-5.
9. Burke A, Sobin L, Federspiel BH et al. Goblet cell carcinoids and related tumors of the vermiform appendix. *Am J Clin Pathol* 1990;94:27-35.
10. Tang LH, Shia J, Soslow R et al. Pathological classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1429-43.

## Radionuklidbehandling af neuroendokrine tumorer

Jann Mortensen<sup>1</sup>, Peter Oturai<sup>1</sup>, Liselotte Højgaard<sup>1</sup>, Ulrich Knigge<sup>1</sup>, Carsten Palnæs Hansen<sup>1</sup>, Lars Martin<sup>2</sup>, Palle Rasmussen<sup>2</sup> & Andreas Kjær<sup>1</sup>

#### STATUSARTIKEL

1) Rigshospitalet, Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin & PET, Diagnostisk Center, og Kirurgisk Klinik C, Abdominal Centret, Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, og 2) Risø DTU, Danmarks Tekniske Universitet, Hevesy Laboratoriet

For 20 år siden blev somatostatinreceptor (SSR)-skintigrafi introduceret til diagnostik og stadieinddeling af neuroendokrine tumorer (NET) (Figur 1A). Det dannede grundlaget for udviklingen af peptidreceptor-radionuklidterapi (PRRT) med radioaktivt mærkede somatostatinanaloger til metastaserede eller inoperable NET [1]. De seneste seks år er godt 100 danske patienter blevet behandlet med PRRT i Basel, Schweiz. Behandlingen er nu hjemtaget og foregår på Rigshospitalet og Århus Sygehus. I denne statusartikel gives en kort gennemgang af Rigshospitalets behandlingsprincip, den

praktiske fremgangsmåde, indikationer, kontraindikationer og publicerede resultater for radionuklidbehandling af NET.

#### BEHANDLINGSPRINCIPPET

En syntetisk somatostatinreceptorligand mærkes med en isotop, som udsender betapartikler. Den radioaktive somatostatinreceptorligand binder sig til de SSR, specielt til SSR-2, der udtrykkes hos mere end 80% af NET. Receptorligandkomplekset internaliseres, og tumorcellen/vævet bestråles lokalt via isotopens betahenfald. Princippet er det samme som ved

$^{131}\text{I}$ -behandling af thyroideasygdomme, hvor betahenfald fra  $^{131}\text{I}$  medfører celledød af thyroideacellerne.

Lægemidlet består af tre strukturer: et peptid (somatostatinliganden octreotid eller octreotat), en radioaktiv isotop enten  $^{177}\text{Lu}$  (Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )) eller  $^{90}\text{Y}$  (Yttrium ( $^{90}\text{Y}$ )) og en chelator (DOTA), som binder isotopen til peptidet. Aktuelt benyttes især to forskellige lægemidler med hver sin isotop og peptid:  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE og  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC. Isotoperne har forskellig halveringstid og strålingstype.  $^{90}\text{Y}$  har en halveringstid på 2,7 dage og udsender betapartikler med en »lang« rækkevidde på maks. 11 mm.  $^{177}\text{Lu}$  har en halveringstid på 6,7 dage og udsender betapartikler med en »kort« rækkevidde på maks. 2 mm samt gammastråler, hvilket muliggør billeddannelse med gammakamera og dermed individuel dosimetri ud fra skintigrafibilleder. Affiniteten til SSR er forskellig for peptiderne. Affiniteten ændres yderligere af den radioaktive mærkning, da bindingen til isotopen ændrer peptidets struktur.

#### INDIKATIONER OG KONTRAINDIKATIONER

Da NET ofte frembyder et varieret kirurgisk-medicinsk sygdomsbillede, og der benyttes mange forskellige behandlingsmodaliteter (kirurgi, kemoterapi, antihormonel behandling, bioterapi, embolisering og nu radionuklidterapi), kræves der et tæt multidisciplinært samarbejde. Indikationen stilles ved tværfaglig konference ud fra klinik, biokemi, billeddiagnostik med  $^{111}\text{In}$ -octreotid skintigrafi med *single photon emission computed tomography* (SPECT)/computertomografi (CT) (lignende peptidligand mærket med isotopen  $^{111}\text{In}$ ), der udsender gammastråler, CT/magnetisk resonans (MR)-skanning og histologi [1].

*Indikationer for PRRT:* Inoperabel NET og sygdomsprogression på konventionel behandling, kraftige bivirkninger ved kemo- eller bioterapi, eller mulighed for radikal kirurgi efter *downstaging*. Kravet til behandling er høj optagelse i de kendte tumorer på  $^{111}\text{In}$ -octreotidskintigrafi.

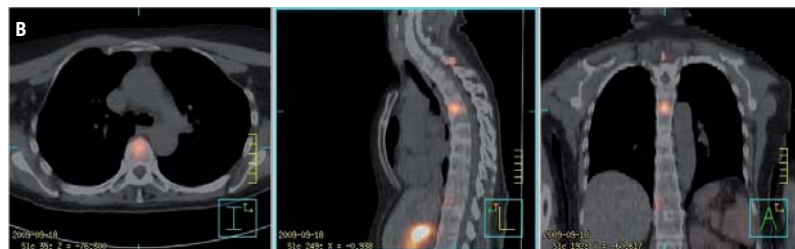
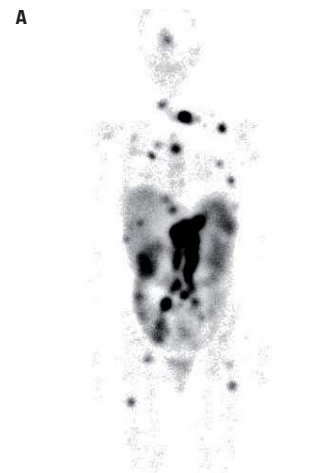
*Kontraindikationer:* Betydeligt nedsat nyrefunktion ( $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), nedsat knoglemarvsfunktion (Hb  $< 6 \text{ mmol/l}$ , leukocytter  $< 2 \times 10^9/\text{l}$ , trombocytter  $< 100 \times 10^9/\text{l}$ ) og nedsat leverfunktion, svær hjertesygdom, forventet levetid  $< 3$  måneder, højt proliferationsindeks ( $> 50\%$ ), dårlig perfor-mancestatus, ikke selvhjulpen, graviditet/amning, alder under 18 år.

#### PRAKTISK UDFØRELSE

*Standardregimet* på Rigshospitalet for en  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-behandlingsserie består af op til fire behandlinger givet med to måneders mellemrum – dvs. at en

FIGUR 1

**A.** Helkropskintigrafi (anteriort billede) et døgn efter  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-indgift viser optagelse i alle kendte neuroendokrine tumormetastaser i abdomen, retroperitoneum, hepar, thorax, cranium og femora.  
**B.** *Single photon emission computed tomography/computertomografi* af thorax (aksial, sagittal og koronal projektion), der viser optagelse i tre knoglemetastaser og i abdominaltumor. Skintigrafien benyttes til dosimetrisk bestemmelse af stråledosis til tumorerne og de kritiske organer med henblik på evt. justering af næste behandlingsdosis.



hel serie varer seks måneder, og i alt gives  $< 30 \text{ GBq}$   $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. Regimet er udviklet over en år-række af det førende center, som findes i Rotterdam, og det er afprøvet på  $> 500$  patienter [2]. Den intravenøse indgift af  $7,4 \text{ GBq}$   $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE opløst i  $100 \text{ ml NaCl}$  varer 30 min., og samtidig gives en nyre-protektiv aminosyreopløsning (1 l Vamin) over fire timer, hvilket forkorter opholdstiden af det radioaktive lægemiddel i nyrene. Patienten forbehandles med antiemetika. Ved hver behandling er patienten indlagt godt et døgn og udskrives, når der ikke er betydende stråling til omgivelserne.

Der foretages gentagne skintigrafier og blodprøver i op til en uge efter indgiften for at beregne stråledosis til tumor og de kritiske organer (nyrer, knoglemarv, lever) med henblik på at bestemme de efterfølgende behandlingsdoser (Figur 1B). Udfordringen består i at opnå tilstrækkelig stor stråledosis til tumorvævet med mindst mulig dosis til de kritiske organer. Ud fra kendskabet til ekstern stråleterapi er den maksimale dosis til de kritiske organer bestemt til  $2 \text{ Gy}$  for rød knoglemarv og  $23 \text{ Gy}$  for nyrene, hvilket ikke overskrides, hvis der indgives  $< 30 \text{ GBq}$   $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. Samtidigt opnås tumordoser, som kan variere fra  $30 \text{ Gy}$  til flere hundrede Gy, afhængigt af tumorstørrelsen, og hvor kraftig optagelsen af  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE er i tumorerne [3, 4].

## BIVIRKNINGER

De forventede *bivirkninger* ved  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-behandling er a) første døgn: kvalme, opkastninger og abdominalt ubehag hos 10-25%, b) træthed i nogle døgn, c) efter uger: let til moderat hårtab, let nyrefunktions- og knoglemarvspåvirkning (nadir efter seks uger), d) sene (måneder-år) alvorlige bivirkninger er sjældne og omfatter myelodysplastisk syndrom, uræmi, pancytopeni, leversvigt (for alle disse gælder, at de ses hos < 1%), og forekomsten afhænger formentligt af, om der tidligere er givet kemoterapi [1] (**Tabel 1**). Både mellem behandlingerne og efterfølgende gennemføres lægesamtaler, kontrol af blodprøver, CT/MR, octreotidskintigrafi og vurdering af livskvalitet [1].

## RESULTATER AF BEHANDLINGEN

Resultatet af behandlingerne varierer i forskellige undersøgelser, som generelt omfatter små fase-1-2-studier, og det afhænger af patientstatus og tumor-type. Behandlingsresponsen er større, hvis patienten er i stabil fase frem for i progression. Desuden synes resultaterne at være bedst ved behandling af NET i pancreas [1, 2, 5-7].

I det største studie med  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE hos 310 patienter med gastroenteropankreatiske (GEP)-NET, hvoraf 43% havde progression, var der tre måneder efter behandlingen komplet remission hos 2%, partiel eller minimal remission hos 44%, stabil sygdom hos 35% og progression hos 20% [2]. Median tid til progression var 40 måneder hos de, der udviste remission eller stabil sygdom.



**TABEL 1**

Forventede resultater og bivirkninger af  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-behandling som angivet i [1, 2, 5-8].

### Tumorrespons

Komplet respons: 1-5%  
Minimalt/partielt respons: 20-40%  
Stabilisering: ca. 50%  
Progression: 10-20%

### Bivirkninger

#### Første døgn

Kvalme: 25%  
Opkastning: 10%  
Karcinoidssymptomer: < 25%

#### Dage til uger

Let/moderat hårtab: 60%  
Træthed: < 50%  
Let nyrefunktions- og knoglemarvspåvirkning: < 50%

#### Sene, alvorlige bivirkninger

Myelodysplastisk syndrom: < 1%  
Uræmi: < 1%  
Pancytopeni: < 1%  
Leversvigt: < 1%

Resultaterne af  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC-behandling i fire studier med i alt 350 GEP-NET-patienter viste komplet remission hos 0-4%, partiel remission hos 7-23%, stabil sygdom hos 62-83% og progression under behandlingen hos 10-11% [1, 5-7]. I et studie var den mediane tid til progression 30 måneder hos de, der udviste remission eller stabil sygdom [1].

Flere patienter har før behandlingen svære symptomer pga. hormonsekretion fra tumorvæv og stor tumorbyrde, men behandlingen forbedrer livskvaliteten pga. lindring af lokale symptomer og endokrinopati hos 50-80% [1, 8].

Der foreligger ikke evidens for, om et af lægemidlerne er overlegent til behandling af NET, da sammenlignende studier mangler. Overordnet gælder, at behandlingen sjældent er kurativ, idet få opnår komplet respons, og op til 40% opnår kun minimal eller partiel respons på tumorstørrelsen. Stabilisering af sygdommen i en periode ses hos ca. halvdelen, og progression ses hos 10-20% (Tabel 1).

## BEHANDLINGER I DANMARK

Behandlingen i Danmark varetages af Rigshospitalet og Århus Universitetshospital. På Rigshospitalet benyttes  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, som er udviklet i samarbejde med Hevesy laboratoriet på Risø DTU, hvor det også fremstilles. Århus Universitetshospital benytter  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC, som fremstilles lokalt. Behandlin-



## FAKTABOKS

### Princippet for radionuklidbehandling af neuroendokrine tumorer

$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE eller  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC bindes til somatostatinreceptorer på neuroendokrine tumorer (NET), og tumorvævet bestråles lokalt via isotopens betahenfald.

### Indikationer

Inoperabel NET og sygdomsprogression eller kraftige bivirkninger på konventionel behandling eller mulighed for radikal kirurgi efter *downstaging*. Krav: høj optagelse bedømt ved  $^{111}\text{In}$ -octreotidskintigrafi.

### Kontraindikationer

Påvirket nyre-, knoglemarvs-, lever- og hjertefunktion, højt proliferationsindeks, dårlig performancestatus, ikkesevhjælpen, graviditet/amning, alder < 18 år.

### Standardregime for $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-behandling på Rigshospitalet

Over seks måneder gennemføres fire behandlinger med et døgn indlæggelse og efterfølgende skintigrafi og blodprøver, så de efterfølgende behandlingsdoser kan justeres.

### Bivirkninger

Første døgn: gastroenteralt ubehag hos 10-25%. Efter uger: hårtab, forbigående nyrefunktions- og knoglemarvspåvirkning. Sene, alvorlige bivirkninger er sjældne.

### Resultater

Der ses tumorskrumpning hos 20-40%, stabilisering hos ca. 50% og progression hos 10-20%.

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