

Somatostatiinireseptoreiden PET-TT-kuvaus ⁶⁸Ga-DOTA-peptideillä parantaa neuro- endokriinisten kasvainten diagnostiikkaa

Neuroendokriininen kasvain (NET) voi ilmaantua mihin tahansa elimeen, mutta tavallisimmin se löytyy umpilisäkkeestä, ohutsuolesta tai haimasta. Kyse on melko harvinaisista kasvaimista, joita todetaan vuosittain runsaalla 200 potilaalla maassamme. Suuri osa kasvaimista on oireettomia tai vähäoireisia, ja ne jäävät havaitsematta henkilön elinaikana tai löytyvät vasta metastasoineena. Diagnoosin johtava oire voi olla karsinoidioireyhtymä, jota tavataan erityisesti maksan etäpesäkkeiden yhteydessä. Tällöin emokasvaimen paikallistaminen saattaa olla ongelmallista. NET:lle on tyypillistä somatostatiinireseptoreiden (SSTR) suuri määrä solukalvon pinnalla. Se mahdollistaa kuvantamisen isotoopeilla ja samalla arvion radioisotooppihoidon mahdollisuudesta somatostatiinianalogeilla. NET:ä on kuvattu pitkään gammakameralla. Sen melko heikon herkkyden ja osuvuuden vuoksi otimme käyttöön Meilahden sairaalan isotooppiosastossa positroniemissiotomografia (PET) -kuvantamiseen soveltuvan ⁶⁸Ga-DOTA-merkkiaineen, joka on parantanut merkittävästi NET:n diagnostiikkaa ja hoidonarviointia.

Neuroendokriinisiä kasvaimia tavataan useissa elimissä, ja niitä on kutsuttu aiemmin karsinoidikasvaimiksi. WHO:n uuden luokituksen mukaan ruoansulatuskanavasta peräisin olevia

kasvaimia tulisi kutsua erilaistumisasteensa mukaan neuroendokriiniseksi tuumoreiksi (NET) (gradus 1–2) tai neuroendokriiniseksi karsinoomiksi (NEC) (gradus 3) (1). Suomessa todetaan vuosittain noin 230 uutta NET-kasvainta (2). Suurin osa kasvaimista on oireettomia ja jää kokonaan havaitsematta henkilön elinaikana. Ne ovat yhtä yleisiä naisilla ja miehillä. Niiden ilmaantuvuus on suurentunut viimeisen 20 vuoden aikana tasolle 4,4/100 000 asukasta (3). Suurin osa kasvaimista on lähtöisin suolistosta, mahalaukusta ja keuhkoputkista (noin 95 %) (4). Yleisimmin NET-kasvaimia esiintyy umpilisäkkeessä, ja ne todetaan sattumalöydöksenä tulehduksen vuoksi tehdyssä leikkauksessa. Ohutsuoli on toiseksi yleisin kasvaimen lähtökohta (2). Näiden kasvainten diagnoosiin päästään usein leikkauksen yhteydessä poistetusta kasvaimesta, tai siten että potilaalla on karsinoidioireyhtymän oireita, jotka johtavat laboratorionäytteiden ottoon. Seerumin kromograniini A:n sekä plasman tai vuorokausivirtsan 5-HIAA (5-hydroksi-indonyyli-etikkahappo) -pitoisuus ovat diagnoosiin johtavia tutkimuksia, vaikka ne voivat jäädä viitealueellekin. NET:t voivat erittää monia hormoneita (insuliini, gastriini ym.) ja niiden aiheuttamat oireet (hypoglykemia, toistuvat vatsalaukun ulseraatiot ym.) voivat johtaa jo varhaisessa vaiheessa diagnoosiin. Kasvaimet voivat olla myös eitoiminnallisia, jolloin potilailla ei ole edellä kuvattuja varhaisvaiheen oireita ja hoitoon hakeutuminen saattaa viivästyä.

Neuroendokriinisia kasvaimia on pitkään kuvattu gammakameralla käyttäen ¹¹¹In-DTPAO-oktreotidia, joka on ollut isotooppi-

TAULUKKO 1. Neuroendokriiniset tuumorit, joita voidaan kuvata PET:llä käyttäen ⁶⁸Gallium-DOTA-peptidejä.

Ruoansulatuskanavan ja haiman (GEP) kasvaimet
Sympatoadrenaliset kasvaimet kuten feokromosytooma, paragangliooma, neuroblastooma, ganglioneurinooma
Medullaarinen kilpirauhaskarsinooma
Hypofyysiadenooma
Medulloblastooma
Merkelisolukarsinooma
Pienisoluisen keuhkokarsinooma
Meningeooma

kuvauksen kultainen standardi (5, 6, 7). Sen heikkoutena on ollut vaihteleva herkkyys 50–100 % (8), joskin spesifisyys on ollut hyvä. Anatomiset kuvantamistutkimukset kuten tietokonetomografia (TT) tai magneettikuvaus (MK) eivät puolestaan ole riittävän tarkkoja, erityisesti silloin kuin kasvain on pieni. Ne eivät myöskään kerro mitään kasvaimen metabolisesta aktiivisuudesta (9). Indiumin pitkä puoliintumisaika on sekä etu että haitta: kuvaus voidaan tehdä useasti kolmen vuorokauden aikana mutta tutkimusaika pitenee, ja tästä huolimatta emokasvain, etäpesäke tai uusiutuma saattavat jäädä löytymättä. Lisäksi alle 1 cm:n kasvaimet näkyvät huonosti tasokuvissa. Alkuaikojen melko hyvät herkkyys- ja tarkkuusluvut ovat käytännön työssä osoittautuneet optimistisiksi, ja ilmaantui tarve kehittää herkempi menetelmä näiden kasvainten diagnostiikkaan PET-TT:llä.

Somatostatiinireseptorit

NET-kasvaimet on jaoteltu lähtöpaikan mukaan **TAULUKOSSA 1** (10). Niille on tyyppillistä somatostatiinireseptoreiden (SSTR) suuri määrä solukalvon pinnalla. Se antaa mahdollisuuden kuvantamiseen isotooppimenetelmin ja radioisotooppihoitoon somatostatiinianalogeilla. Kuvantamisessa somatostatiinianalogi leimataan positroniemitterillä (esimerkiksi ⁶⁸Ga) ja isotooppihoidossa sama analogi vastaavasti lyhyen kantaman beetasäteilijällä (esimerkiksi lutetium-177, yttrium-90, **TAULUK-**

TAULUKKO 2. Neuroendokriinisten tuumoreiden PET-diagnostiikassa ja radioisotooppihoidossa käytettäviä peptidejä.

Diagnostiikka:
⁶⁸ Ga-DOTA-TOC (⁶⁸ Ga-DOTA ⁰ -Tyr ³ -oktreotidi)
⁶⁸ Ga-DOTA-NOC (⁶⁸ Ga-DOTA ⁰ -1NaI ³ -oktreotidi)
⁶⁸ Ga-DOTA-TATE (⁶⁸ Ga-DOTA ⁰ -Tyr ³ -oktreotaatti)
Hoito:
⁹⁰ Y-DOTATOC ([⁹⁰ Y-DOTA ⁰ ,Tyr ³]-oktreotidi)
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE ([¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³ ,Thr ⁸]-oktreotaatti)
¹⁷⁷ Lu-DOTATOC ([¹⁷⁷ Lu-DOTA ⁰ ,Tyr ³]-oktreotidi)

ko 2). Kun diagnostiikassa ja radioisotooppihoidossa käytetään samaa peptidiä mutta eri isotooppia, puhutaan käsitteestä theranostics.

Somatostatiinireseptorit voidaan jakaa rakenteensa ja farmakologiansa mukaisesti kahteen ryhmään: SST2-, SST3- ja SST5-reseptoreihin sekä SST1- ja SST4-reseptoreihin (11). Näillä reseptoreilla on voimakas affiniteetti endogeeniseen somatostatiiniin, mutta SSTR2:lla ja SSTR5:llä sekä heikommin SSTR3:lla on affiniteettia myös synteettisiin oktapeptideihin kuten oktreotidiin, lantreotidiin ja vaptreotidiin (11). Mitä erilaistuneempi (G1–2) histologiselta kultaan NET on, sitä enemmän siinä on näitä reseptoreita. Vastaavasti huonosti erilaistuneet neuroendokriiniset karsinoomat (NEC G 3) käyttävät runsaasti sokeria ja tulevat FDG-kuvauksessa hyvin esiin (12). Tarvittaessa voidaan SSTR-kuvauksen lisäksi tehdä FDG-kuvaus, jolloin saadaan tarkempi kuva NET:n biologisesta

TAULUKKO 3. ⁶⁸Ga-DOTA-PET/TT-kuvausten tärkeimpiä käyttöaiheita NET-kasvaimissa.

Levinneisyyden arviointi diagnoosivaiheessa, kirurgisen tai muun hoidollisen toimenpiteen jälkeen, tai epäiltäessä relapsia (biomarkkerit suurentuneet)
Metastasoineen NE-kasvaimen primaarikasvaimen diagnosointi
Potilaiden valinta radioisotooppihoitoon SSTR-analogeilla tai vastaavaan hoitoon ilman radioisotooppia
Konventionaalisessa kuvantamisessa epäselvä löydös
Men-syndrooman seulonta

luonteesta, millä voi olla ratkaiseva merkitys hoitovalintaan. FDG-kuvauksella saatetaan ennustaa hyvin potilaan hoitotulosta (13). Somatostatiinireseptoreita on myös monissa normaaleissa ihmiskudoksissa kuten haimassa, ja ne hankaloittavat joskus diagnostiikkaa (14, 15, 16).

PET-TT fluorileimatulla fluorodeoksiglukoosimerkkiaineella (^{18}F -FDG) on vakiintunut menetelmä pahanlaatuisten kasvainten diagnostiikassa. Koska NET:t ottavat hitaasti kasvavina usein heikosti tai eivät lainkaan FDG:tä ja koska gammakameratutkimuksen tulokset ovat olleet odotettua huonommat, eikä kaupallista valmistetta ollut markkinoilla, aloitimme uuden PET-merkkiaineen valmistuksen omaan käyttöön. Neljän vuoden kehitystyön jälkeen aloitimme leimaukset ^{68}Ga -DOTA⁰-Tyr²-oktreotidilla (DOTATOC). Toimitusvaikeuksien vuoksi jouduimme vaihtamaan lähtöaineen DOTANOC-peptidiksi, joka on sittemmin osoittautunut hyväksi valinnaksi, ja se on tällä hetkellä ainoa kaupallisesti saatava DOTA-peptidi Suomessa.

^{68}Ga -DOTA-merkkiaineen valmistusprosessi

Merkkiaineen valmistus on pitkä ja monivaiheinen prosessi, jossa peptidi leimataan $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generaattorista saatavalla ^{68}Ga -galliumilla. Generaattorin koosta riippuen saamme ^{68}Ga :ta yleensä 9–12 kuukauden tarvetta vastaavan määrän. Radiolääkkeen valmistus on sairaala-apteekin alaista, jolloin noudatetaan kaikkia konventionaalisen steriilin lääkevalmistuksen GMP-ohjeita ja viranomaismääräyksiä (17). Synteesin saanto radioaktiivinen puoliintuminen huomioituna on noin 60–70 %, joten yhdestä valmistuserästä saadaan 2–3 potilasannosta (100–130 MBq) riippuen käytettävissä olevasta lähtöaktiivisuudesta ja kuvausprotokollasta. Lisäksi erälle tehdään synteesin jälkeen laadunvarmistus, ennen kuin radiolääke voidaan hyväksyä käyttöön. Lääkkeen valmistus vie aikaa 4–5 tuntia, jonka jälkeen merkkiaine on valmis ruiskutettavaksi potilaaseen. Automaattisella synteesilaitteistolla ^{68}Ga -DOTANOC:n synteesi on nopeampi.

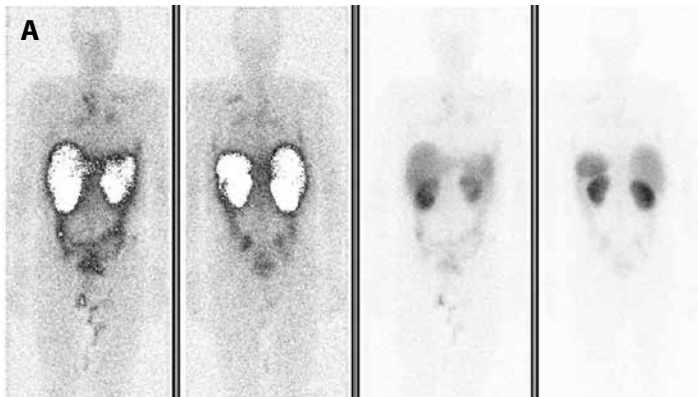
YDINASIAT

- ▶ ^{68}Ga -DOTA-PET soveltuu hyvin neuroendokriinisten kasvainten diagnostiikkaan.
- ▶ ^{68}Ga -DOTA-peptidit sitoutuvat voimakkaasti SST-reseptoreihin 2, 3, ja 5, ja PET-kuvauksella näiden kasvainten diagnostiikka, levinneisyysarviointi ja kasvaimen uusimisen tutkiminen on parantunut huomattavasti.
- ▶ Diagnostiikan ohella tutkimuksella voidaan selvittää SSTR-hoidon mahdollisuutta lutetium-177-oktreotaatilla.
- ▶ ^{68}Ga -DOTA-PET-TT tehdään yhden päivän aikana, radioisotoopin valmistamiseen ei tarvita syklotronia ja käytettävissä on useita DOTA-peptidejä.

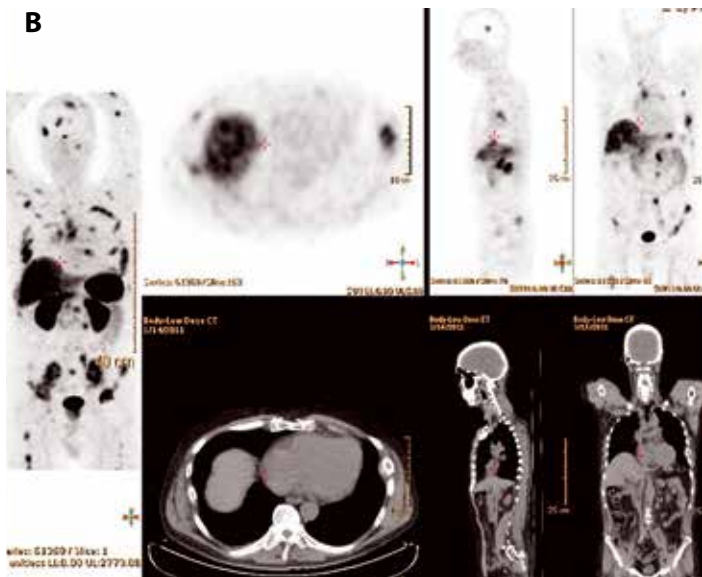
Merkkiaine on ex tempore -valmiste ja tarkoitettu ainoastaan omaan käyttöön, eikä sitä ei voi myydä ulkopuoliselle taholle. Potilaan tutkimusaika on noin kaksi tuntia osastolle saapumisesta, eikä muuta kuvauskertaa tarvita. Tällä hetkellä teemme kaksi leimausprosessia viikossa, mikä vastaa melko hyvin nykyhetken kliinistä tarvetta. Potilaan saama sädeannos ^{68}Ga -DOTANOC tutkimuksessa on noin 8 mSv (vrt. vatsan alueen TT-kuvaus 12 mSv).

Kliininen käyttö

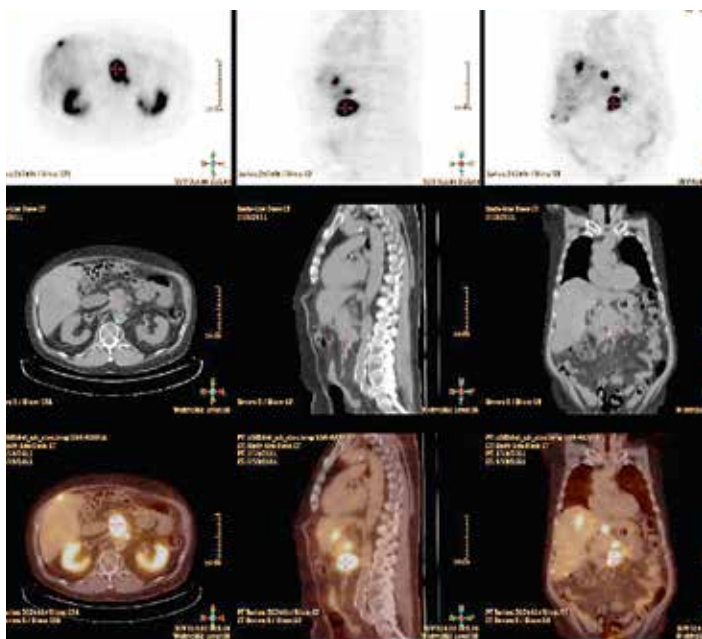
^{68}Ga -gallium soveltuu hyvin PET-kuvaukseen, koska sen puoliintumisaika on 68 minuuttia ja se eliminoituu 89-prosenttisesti positroniemissiolla (18). Merkittävänä käytännön etuna on mahdollisuus valmistaa radiolääke osastolla ilman syklotronia. Viime aikoina maailmalla on otettu käyttöön PET-kuvantamiseen erikoistuneissa keskuksissa useita galliumilla leimattuja peptidejä kuten ^{68}Ga -DOTATOC (^{68}Ga -DOTA⁰-Tyr³-oktreotidi), ^{68}Ga -DOTANOC (^{68}Ga -DOTA⁰-1NaI³-oktreotidi) ja ^{68}Ga -DOTATATE (^{68}Ga -DOTA⁰-Tyr³-oktreotaatti). Kaikki edellä mainitut 1933



KUVA 1. Potilaalla on todettu medullaarinen kilpirauhaskarsinooma, ja seurannassa on herännyt epäily metastasoinnista. **A)** ^{111}In -oktreotidigamma kuvaus, jossa todetaan thoraxin ja vatsan alueen metastaasit. **B)** ^{68}Ga -DOTATOC PET-TT samasta potilaasta, jossa todetaan imusolmuke-, luusto-, lisämunuais- ja aivometastaasi, jotka eivät erotu gammakuvauksessa.



KUVA 2. Potilaalla epäillään haiman neuroendokriinista karsinoomaa. ^{68}Ga -DOTANOC-PET-TT:ssä todetaan haiman korpuksen intensiivinen tuumori ja sen lisäksi useita maksametastaaseja. Potilas soveltuu lutetium-oktreotaattihoitoon.



merkkiaineet sitoutuvat SST2- ja SST5-reseptoreihin mahdollistaen NET-tuumoreiden kuvantamisen mutta käytössämme olevalla ”laajakirjoisemmalla” ^{68}Ga -DOTANOC:lla on ainoana DOTA-peptideistä voimakas affiniteetti myös SST3-reseptoriin (18). Verrattuna oktreotidiin DOTANOC sitoutuu hanakammin SST-reseptoreihin. Koska PET-kamera on huomattavasti gammakameraa herkempi, DOTA-PET-tutkimuksen herkkyys on selvästi gammakameratutkimusta parempi NET-kasvainten diagnostiikassa. Gabriel ym. vertasivat samoilla potilailla gammakuvauksen, TT:n ja DOTA-PET-kuvauksen osuvuutta lähtökohdaltaan tuntemattoman NET:n diagnostiikassa, levinneisyysarvioinnissa ja seurannassa: gammakuvauksen diagnostinen osuvuus oli 58 %, TT:n 63 % ja DOTA-PET:n 96 %, mikä johtui PET:n ylivoimaisesta herkkyydestä, vähäisestä väriin positiivisten tulosten määrästä sekä paremmasta herkkyydestä luustometastaasien havaitsemisessa (9). Tämä on tietojemme mukaan ainoa tutkimus, jossa kaikille potilaille on tehty nämä kolme tutkimusta. Eräässä toisessa tutkimuksessa DOTANOC-PET-TT:n todettiin olevan merkitsevästi parempi löytämään NET-kasvaimia keuhkojen ja luuston alueella leikekuvauksena tehtyyn oktreotidikuvaukseen verrattuna (19). Potilailla, joilla oli histologisesti varmistettu NET ja joiden gammakuvaus oli joko normaali tai epäselvä, oli ^{68}Ga -DOTA-PET-TT merkitsevästi gammakuvausta herkempi.

Hiljakkoin on julkaistu tulokset laajasta yli 1200 potilaan kuvauslöydöksistä vuosilta 2007–2012. Niissä ^{68}Ga -DOTANOC-tutkimuksen herkkyydeksi saatiin 92 % ja tarkkuudeksi 98 % (20). Vääriä positiivisia löydöksiä aiheuttivat tulehdukselliset muutokset. Väriin negatiivisten löydösten syitä ovat kasvaimen pieni koko (alle 5 mm), kasvain fysiologisen kertymän lähellä, SSTR-pitoisuudeltaan alhaiset kasvaimet ja primaarituumorin löytymättömyys (21).

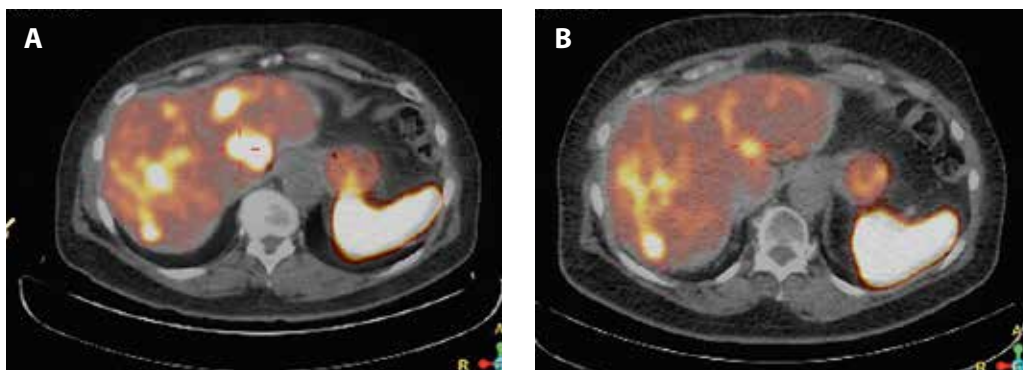
NET:n lisäksi SST-reseptoreita ilmentyy muun muassa aktiivivaiheessa olevassa sarkoidoosissa, reumanivelessä ja tulehduksellisessa suolistosairaudessa. SST-reseptoreita on runsaasti erityisesti makrofageissa ja aktivoitu-



KUVA 3. Kahden vuoden ja kuukauden ikäinen potilas, jolla on tason IV neuroblastooma. Emokasvain oli oikeassa lisämunuaisessa ja kasvoi maksan kapselin läpi. Lisäksi oli todettu laaja luustometastasointi. Koska ^{68}Ga -DOTANOC-PET-TT:ssä todetaan vain fysiologiset kertymät pernassa, munuaisissa ja rakossa, ei potilas hyödy lutetium-oktreataattihoidosta solujen huonon erilaistumisen vuoksi.

neissa valkosoluissa, mikä mahdollistaa ^{68}Ga -DOTA-peptidien käytön tulehduksellisten tilojen diagnostiikassa. ^{68}Ga -DOTA-PET-löydös ei siis ole NET:lle täysin spesifinen, mikä tulee huomioida löydöksiä tulkitessa (22, 23). Keuhkon tyyppilliset karsinoidit keräävät kirjallisuuden mukaan ^{68}Ga -DOTATATE:a voimakkaasti, kun taas ^{18}F -FDG:n kertymä on selvästi heikompi. Jos taas potilaalla on keuhkojen pienisolainen karsinooma tai suurisolainen neuroendokriininen karsinooma, keskimääräinen ^{18}F -FDG:n kertymä on yleensä huomattavasti ^{68}Ga -DOTATATE-kertymää voimakkaampi (12).

Hyvän diagnostisen osuvuuden lisäksi ^{68}Ga -DOTA-tutkimus on vaikuttavaa: tuoreen tutkimuksen mukaan ^{68}Ga -DOTATATE-PET-löydös muutti hoitosuunnitelmaa 71 %:lla potilaista, joilla oktreotidigammakuvauslöydös oli normaali tai epäselvä (24). DOTANOC-PET-TT muutti levinneisyysarviota tai hoitosuunnitelmaa 50:lla 90 tutkitusta potilaasta



KUVA 4. Potilaalla on NET:n etäpesäkkeitä maksassa. Hän on saanut neljästi lutetium-oktreotaattihoitoa, hän voi hyvin, ja magneettikuvauksessa on havaittu suotuisa vaste. PET-TT:ssä todetaan pesäkkeiden pienentyneen ja aktiivisuuden puolittuneen. **A)** Ennen hoitoa vuonna 2012 ja **B)** hoidon jälkeen vuonna 2013.

verrattaessa tuloksia totunnaisiin kuvauslöydöksiin (21). Sama tutkijaryhmä osoitti ^{68}Ga -DOTANOC:lla olevan myös ennusteellista arvoa, sillä potilailla, joilla todettiin voimakas SSTR-kertymä PET:ssä, oli parempi ennuste kuin niillä, joilla kertymä oli heikko (25). Kasvaimen erilaistumisaste viimemainituilla potilailla on huonompi. Tuoreessa satunnaistetussa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa SST2, -3- ja -5-reseptoreihin sitoutuva ^{68}Ga -DOTANOC osoittautui SST2-reseptoriin hanakammin sitoutuvaa ^{68}Ga -DOTATATE:a herkemäksi kuvaukseksi ruoansulatuskanavan ja haiman kasvaimien primaari diagnostiikassa (herkkyys 94 % vs 86 %), koska se löysi enemmän maksametastaaseja (26).

Lopuksi

^{68}Ga -DOTA-PET on osoittautunut oktreotidigammakuvausta ja myös TT:tä ja MK:ta merkitsevästi herkemäksi ja tarkemmaksi (9, 19). Tutkimus helpottaa jatkohoidon suunnittelua sillä kasvaimet, jotka latautuvat voimakkaasti DOTA-peptideillä, soveltuvat hyvin SSTR-hoitoon (27). Olemme todenneet käytännössä yli 300 potilaalla PET-TT:n ^{68}Ga -DOTATOC/NOC:lla antavan huomattavasti paremman kuvanlaadun ^{111}In -oktreotidikuvaukseen verrattuna. Kasvaimet erotuvat selkeämmin, voidaan todeta pienempiä tuumoreita ja löytää myös enemmän ja pie-

nempiä etäpesäkkeitä (KUVA 1). Nämä PET-merkkiaineet ovat tulleet jäädäkseen NET:n diagnostiikkaan paremman osuvuutensa sekä yksinkertaisemman ja nopeamman kuvausprotokollansa vuoksi. Menetelmä on yleistynyt isotooppiyksiköissä, joissa on omaa radiolääketuotantoa mutta myös niissä yksiköissä, joissa on syklotroni ja DOPA-PET radiolääkevalmistusta. Yksikkömme aloitti nämä kuvaukset ensimmäisenä Suomessa keväällä 2011, ja kuvaustulosten sekä palautteen perusteella olemme luopuneet kokonaan SSTR-gammakuvauksista. ^{68}Ga -DOTA-PET otettiin käyttöön Turun PET-keskuksessa myöhemmin, ja Euroopassa on jo useita isotooppiyksiköitä, joissa tämä menetelmä on käytössä. Yhdysvalloissa menetelmälle ei vielä ole FDA:n hyväksyntää. Radiolääkkeen valmistus vaatii suurta huolellisuutta, ja se on viranomaisvalvonnan alaista. Kokemuksemme perusteella NET-kasvainten diagnostiikka ja levinneisyysarviointi ovat parantuneet HYKS:ssä huomattavasti ^{68}Ga -DOTA-PET:n myötä, ja tämä kehitystyö on osoittautunut erittäin tulokselliseksi. Tutkimuksessa yhdistyvät diagnostiikka ja radioisotooppihoidon arviointi. Tämä generaattoripohjainen merkkiainetuotanto antanee mahdollisuuden myös muiden ^{68}Ga -leimattujen merkkiaineiden valmistukseen esimerkiksi rintasyövän ja eturauhassyövän diagnostiikkaan ja hoidon valintaan. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Anlauf M, Gerlach P, Raffel A, ym. Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems *Onkologie* 2011;17:572–82.
2. Välimäki MJ, Arola J. Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet. *Duodecim* 2011;127:1549–59.
3. Hauso Ø, Gustafsson BI, Kidd M, ym. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008;113:2655–64.
4. Haglund C, Arola J, Välimäki M. Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet. Kirjassa: Joensuu H, Roberts PJ, Teppo L, Tenhunen M, toim. *Syöpätaudit*. 3. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007, s. 395–404.
5. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, ym. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 1989;1:242–4.
6. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, ym. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe-1] and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20:716–31.
7. Seregni E, Chiti A, Bombardieri E. Radionuclide imaging of neuroendocrine tumours: biological basis and diagnostic results. *Eur J Nucl Med* 1998;25:639–58.
8. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, ym. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2004–10.
9. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, ym. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48:508–18.
10. Reubi JC. Peptide receptors as

molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev* 2003;24:389–427.

11. Hoyer D, Epelbaum J, Feniuk W, ym. Somatostatin receptors. Kirjassa: Girdlestrom D, toim. *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*. Lontoo: IUPHAR Media 2000, s. 354–64.
12. Kayani I, Conry BG, Groves AM, ym. A comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2009;50:1927–32.
13. Rust E, Hubele F, Marzano E, ym. Nuclear medicine imaging of gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors. The key role of cellular differentiation and tumor grade: from theory to clinical practice. *Cancer Imaging* 2012;12:173–84.
14. Reubi JC, Horisberger U, Waser B, Gebbers JO, Laissue J. Preferential location of somatostatin receptors in germinal centers of human gut lymphoid tissue. *Gastroenterology* 1992;103:1207–14.
15. Reubi JC, Schaer JC, Markwalder R, Waser B, Horisberger U, Laissue J. Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance. *Yale J Biol Med* 1997;70:471–9.
16. Csaba Z, Dournaud P. Cellular biology of somatostatin receptors. *Neuropeptides* 2001;35:1–23.
17. European Pharmacopoeia. 8th edition. Council of Europe 2014.
18. Antunes P, Ginj M, Zhang H, ym. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:982–93.
19. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, ym. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan)

SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1617–26.

20. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Fanti S. ⁶⁸Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(Suppl 1):S52–60.
21. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, ym. ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010;51:669–73.
22. Vanhagen PM, Krenning EP, Reubi JC, ym. Somatostatin analogue scintigraphy in granulomatous diseases. *Eur J Nucl Med* 1994;21:497–502.
23. Reubi JC, Waser B, Markusse HM, Krenning EP, VanHagen M, Laissue JA. Vascular somatostatin receptors in synovium from patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol* 1994;271:371–8.
24. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 2010;51:875–82.
25. Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, ym. Standardized uptake values of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010;51:353–9.
26. Wild D, Bomanji J, Benkert P, ym. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTANOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2013;54:364–72.
27. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, ym. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6–32.

ANTTI LOIMAALA, dosentti, osastonylilääkäri

TIINA LIPPONEN, FM, radiokemisti

JUKKA SCHILDT, LL, erikoislääkäri

EEVA-LIISA KÄMÄRÄINEN, FT, radiokemisti

LAURI KARHUMÄKI, LKT, vastualuejohtaja

AAPO AHONEN, dosentti

HYKS, HUS-Kuvantaminen

Isotooppiosasto, Meilahti

HANNA MÄENPÄÄ, dosentti

HUS Syöpäkeskus

Isotooppihoitoyksikkö, Meilahti

SIDONNAISUUDET

Antti Loimaala: Luentopalkkio (GE Healthcare), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (GE Healthcare, Mediq Oy Suomi)

Hanna Mäenpää: Luentopalkkio (Bayer, Ipsen, Novartis), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Bayer, Ipsen, Novartis)

Tiina Lipponen: Ei sidonnaisuuksia

Jukka Schildt: Ei sidonnaisuuksia

Eeva-Liisa Kämäräinen: Ei sidonnaisuuksia

Lauri Karhumäki: Luentopalkkio (Eli Lilly Finland)

Aapo Ahonen: Ei sidonnaisuuksia

Summary

⁶⁸Ga-DOTA-PET for neuroendocrine tumours

Neuroendocrine tumors (NET) are found in several organs and called NET tumors. They are relatively rare, most of them giving no symptoms and remaining undetected. Most NETs arise from the gut, stomach and bronchus. These tumors are diagnosed either by histology or by imaging. A typical feature of NETs is abundance of somatostatin receptors on the cell surface, which makes it possible to image the tumor by nuclear methods as well as estimate the response to treatment by somatostatin analogues ("theranostics"). In order to improve the diagnosis of NETs we started to produce ⁶⁸Ga-DOTA peptides for PET.