

Савремена нуклеарномедицинска дијагностика неуроендокриних тумора

Мила Тодоровић-Тирнанић^{1,2}, Вера Артико^{1,2}, Смиљана Павловић^{1,2}, Драгана Шобић-Шарановић^{1,2}, Владимир Обрадовић^{1,2}

¹Универзитет у Београду, Медицински факултет, Београд, Србија;

²Центар за нуклеарну медицину, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Циљ рада је био да се прикаже дијагностика неуроендокриних тумора савременим методама позитронске емисионе томографије (PET/CT) и упореди ова метода с класичним, конвенционалним методама. Класичне методе користе гама-сцинтилациону камеру за снимање болесника, након убригзавања неког од следећих радиофармака: 1) аналога соматостатина обележених индијумом-111 (¹¹¹In-пентетреотид) или технецијумом-99м (^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC); 2) аналога норадреналина обележеног јодом-131 или 123 (¹³¹I/¹²³I-MIBG); или 3) ^{99m}Tc(V)-DMSA. Савремене методе користе PET/CT уређај за снимање болесника након примене фармака обележеног позитронским емитером [флуором-18 (¹⁸F), галијумом-68 (⁶⁸Ga) или угљеником-11 (¹¹C)]: 1) аналога глукозе обележеног флуором-18 (¹⁸FDG); 2) аналога соматостатина обележених галијумом-68 (⁶⁸Ga-DOTATOC/⁶⁸Ga-DOTATATE/⁶⁸Ga-DOTANOC); 3) прекурсора биогених амина обележених позитронским емитерима: 3а) прекурсора допамина, ¹⁸F-DOPA (6-¹⁸F-дихидроксифенилаланин), 3б) прекурсора серотонина, ¹¹C-5HTP (¹¹C-5-хидрокси-триптофан), или 4) аналога допамина, ¹⁸F-DA (6-¹⁸F-флуородопамин). Поређење конвенционалне (класичне) и савремене детекције соматостатинских рецептора показало је истоветну високу специфичност (92%), али ниску сензитивност конвенционалне (52%) у односу на PET/CT методу (97%). То практично значи да се скоро сваки други неуроендокрини тумор откривен савременом методом неће дијагностиковати класичном методом. У дијагностици метастатског феохромоцитомата савремене методе (¹⁸F-DOPA и ¹⁸F-DA) имају већу сензитивност од класичних (¹³¹I/¹²³I-MIBG). У откривању медуларног карцинома штитасте жлезде савремена метода (¹⁸F-DOPA) је осетљивија од класичне ^{99m}Tc(V)-DMSA, а слична савременој методи са ¹⁸FDG, компјутеризованој томографији и магнетној резонанцији. У дијагностиковану карциноида савремене методе ¹⁸F-DOPA и савремена детекција соматостатинских рецептора показује сличне резултате, док је за гастроентеропанкреатичне неуроендокрине туморе ¹⁸F-DOPA лошија. У закључку, савремене (PET/CT) методе за откривање соматостатинских рецептора неуроендокриних тумора (⁶⁸Ga-DOTATOC; ⁶⁸Ga-DOTANOC и ⁶⁸Ga-DOTATATE) су знатно (скоро двоструко) осетљивије и тачније од конвенционалних. Стога класичне методе треба што пре заменити PET/CT методама.

Кључне речи: неуроендокрини тумори; ⁶⁸Ga-DOTATOC; ¹⁸F-DOPA; ¹⁸FDG; 6-¹⁸F-флуородопамин; ¹¹C-5-хидрокси-триптофан

УВОД

Неуроендокрини тумори су хетерогена група неоплазми која потиче од неуралног грена. Настају туморском трансформацијом неуроендокриних ћелија: ендокриних жлезда (медуле надбубрега, хипофизе, паратиреоидних жлезда), ендокриних острваца (тиреоиде, панкреаса) или ендокриних ћелија (респираторног, гастроинтестиналног тракта). Примарни тумор се најчешће налази у гастроинтестиналном тракту (гастроентеропанкреатични неуроендокрини тумор) или у плућима, а ређе у пределу главе, врата, простате, коже, надбубрежних жлезда, штитасте жлезде и гениталног тракта [1, 2]. У зависности од места настанка, гастроентеропанкреатични неуроендокрини тумори су класификовани у гастроентеропанкреатичне туморе горњег (желудац, дуоденум, панкреас), средњег (илеум, апендикс) и доњег дела (колон, ректум) гастроинтестиналног тракта. Хистолошки степен

неуроендокриних тумора дефинисан је нивоом Ki-67. То је нуклеарни антиген експримиран код ћелија у пролиферацији (G1, S, G2 и M фазе), али не код ћелија у фази мировања (фаза G0). Неуроендокрини тумор ниског степена има Ki-67 до 2%, средњег 3–20%, а високог преко 20%.

Ћелије неуроендокриних тумора преузимају прекурсоре амина, као што су дихидроксифенилаланин (DOPA) и хидрокси-триптофан, акумулирају их и врше њихову декарбоксилацију. Припадају систему ћелија APUD (енгл. *amine precursor uptake and decarboxylation*). То им омогућава синтезу биогених амина и полипептидних хормона. Лучење хормона или вазоактивних пептида у крвоток узрокује присуство одговарајућих симптома. Код 33–50% болесника бележи се функционални облик неуроендокриног тумора [2]. У добро диференцираним гастроентеропанкреатичним неуроендокриним туморима, као и у медуларним карциномима штитасте жлезде идентификовани су со-

Correspondence to:

Mila TODOROVIĆ-TIRNANIĆ
Centar za nuklearnu medicinu
Klinički centar Srbije
Višegradска 26, 11000 Beograd
Srbija
t.t.mila@sezampro.rs

матостатински рецептори високог афинитета [3], који недостају у слабо диференцираним туморима.

Соматостатински рецептори су везани за G-протеин ћелијске мембране. Установљено је пет подтипова соматостатинских рецептора (*sstr1-5*). Често више подтипова коегзистира на ћелијској мембрани исте ћелије. На ћелијама неуроендокриних тумора је најчешће присутан подтип *sstr2*. Соматостатин је мали циклични неуропептид састављен од 14 или 28 аминокиселина, а налази се у неуронима и ендокриним ћелијама. Инхибира лучење многих хормона (хормона раста, панкреасних и гастроинтестиналних хормона) [4].

Мала величина примарних тумора, њихова различита анатомска локализација и слаба метаболичка активност добро диференцираних неуроендокриних тумора отежавају њихово откривање. Традиционални дијагностички алгоритам за неуроендокрине туморе подразумева примену анатомско-морфолошких испитивања – компјутеризоване томографије (CT), ултразвук и магнетне резонанције – у комбинацији с нуклеарномедицинским (функционалним) испитивањем. Данас је на располагању читав спектар нуклеарномедицинских метода за дијагностиковање неуроендокриних тумора. Најчешће коришћене методе су наведене у табели 1.

У нашој земљи су у рутинској употреби углавном конвенционалне методе, које подразумевају коришћење гама-сцинтилационе камере за визуелизацију неуроендокриних тумора [5], али и за карактеризацију пулмоналних лезија [6, 7].

За дијагностику добро диференцираних неуроендокриних тумора најчешће се примењује висока експресија соматостатинских рецептора на ћелијама неуроендокриних тумора. Пошто је природни соматостатин у организму веома нестабилан (време полуживота је краће од два минута), синтетисани су аналози соматостатина, који су обележени гама-емитерима (индијумом-111 или технецијумом-99м). Интравенски се апликују болесницима у врло малој количини од 10 µg (од које се не очекују значајни фармаколошки

ефекти) и врши се снимање гама-сцинтилационом камером. Сцинтиграфија соматостатинских рецептора индијумом-111 обележеним аналозима соматостатина је успевала да локализује гастроентеропанкреатичне неуроендокрине туморе који нису могли да се открију другим конвенционалним модалитетима [8, 9], па је дуго називана „златним стандардом“ у дијагностици неуроендокриних тумора [10]. Због бољих физичких особина, лакше доступности и ниже цене технецијума-99м у поређењу с индијумом-111, у употреби је и ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC [11].

Код болесника с медуларним карциномом штитасте жлезде коришћени су различити туморотропни радиофармаци, од којих најчешће петовалентним технецијумом обележен DMSA (^{99m}Tc(V)-DMSA), као и јодом-131 или јодом-123 обележен аналог нордреналина, метајодобензилгванидин (¹³¹I/¹²³I-MIBG) [12].

Од савремених метода дијагностике неуроендокриних тумора, које подразумевају примену комбинованог PET/CT уређаја – у којем се налази део за позитронску емисиону томографију (PET) и део за компјутеризовану томографију (CT), који се користи за бољу анатомску локализацију промена уочених помоћу PET – за снимање болесника, у нашој земљи је од 2009. године у употреби само једна: примена аналога глукозе (деоксиглукозе) обележеног позитронским емитером флуором-18 (¹⁸FDG). Заснива се на повећаном уносу (услед повишене активности транспортера глукозе – GLUT-1) и задржавању глукозе у туморским ћелијама (услед повишене активности хексокиназе, а смањене активности глукозо-6-фосфатазе). Доказано је да су агресивнији тумори удружени с повећаним накупљањем ¹⁸FDG и лошом прогнозом [13]. Повишен метаболизам глукозе показују гастроентеропанкреатични неуроендокрини тумори само када су слабо диференцирани, с високом пролиферативном активношћу, као и метастазирајући медуларни карцином штитасте жлезде удружен са брзим растом нивоа CEA [14]. Добро диференцирани неуроендокрини тумори слабо накупљају или уопште не везују ¹⁸FDG [14].

Табела 1. Најчешће коришћене нуклеарномедицинске методе дијагностиковања неуроендокриних тумора
Table 1. Most frequently used nuclear medicine methods for neuroendocrine tumor diagnostics

Конвенционалне методе Conventional methods	¹¹¹ In-пентетреотид ¹¹¹ In-pentetreotide	Аналог соматостатина + гама емитер Somatostatin analogue + gamma emitter
	^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TOC	
	¹³¹ I/ ¹²³ I-MIBG	Аналог нордреналина Noradrenaline analogue
	^{99m} Tc (V)-DMSA	Туморотропни радиофармак Tumortropic radiopharmaceutical
Савремене методе (PET/CT) Contemporary methods (PET/CT)	⁶⁸ Ga-DOTATOC	Аналог соматостатина + позитронски емитер Somatostatin analogue + positron emitter
	⁶⁸ Ga-DOTATATE	
	⁶⁸ Ga-DOTANOC	
	¹⁸ F-DA	^{6-¹⁸F} -флуородопамин (аналог допамина) ^{6-¹⁸F} -fluorodopamine (dopamine analogue)
	¹⁸ F-DOPA	^{6-¹⁸F} -дихидроксифенилаланин (прекурсор допамина) ^{6-¹⁸F} -dihydroxyphenylalanine (dopamine precursor)
	¹¹ C-5HTP	¹¹ C-5-хидрокситриптофан (прекурсор серотонина) ¹¹ C-5-hydroxytryptophan (serotonine precursor)
¹⁸ FDG	¹⁸ F-деоксиглукоза (аналог глукозе) ¹⁸ F-deoxyglucose (glucose analogue)	

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикажу савремене методе позитронске емисионе томографије (помоћу *PET* или комбинованог *PET/CT* уређаја) за дијагностиковање неуроендокриних тумора и упореде с конвенционалним методама (нуклеарномедицинским, *CT*, ултразвучним).

САВРЕМЕНЕ (*PET/CT*) МЕТОДЕ У ДИЈАГНОСТИЦИ НЕУРОЕНДОКРИНИХ ТУМОРА

Савремена *PET/CT* дијагностика неуроендокриних тумора, поред употребе ^{18}F FDG (погодне за слабо диференциране неуроендокрине туморе), подразумева и примену радиофармака за откривање добро диференцираних неуроендокриних тумора:

1. аналога соматостатина обележених позитронским емитером галијумом-68 (^{68}Ga): 100–185 MBq ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE или ^{68}Ga -DOTANOC; снимање целог тела након 60 минута, уз претходну припрему болесника: обустављање терапије октреотидом дугог дејства (*LAR*) шест недеља пре снимања, а у случају изражене симптоматологије прелазак са *LAR* на поткожну примену. Терапија „хладним“ аналозима соматостатина треба да се обустави четири недеље пре снимања.

Овај дијагностички приступ једини омогућава предвиђање ефикасности радионуклидне терапије пептидних рецептора (енгл. *peptide receptor radionuclide therapy* – *PRRT*) и процену њеног ефекта. Уколико се уочи интензивно накупљање аналога соматостатина у неуроендокрином тумору при дијагностичком *PET/CT* снимању, болесника вреди лечити аналозима соматостатина обележеним терапијском дозом чистог бета емитера итријума-90 (^{90}Y) или мешовитог бета и гама емитера лутецијума-177 (^{177}Lu).

Уколико се у неуроендокрином тумору знатно више везује ^{18}F FDG у поређењу с аналозима соматостатина, такав болесник није добар кандидат за радионуклидну

терапију пептидних рецептора аналозима соматостатина (*DOTATOC*, *DOTANOC* или *DOTATATE*) обележеним ^{90}Y или ^{177}Lu .

2. прекурсора биогених амина обележених позитронским емитерима:

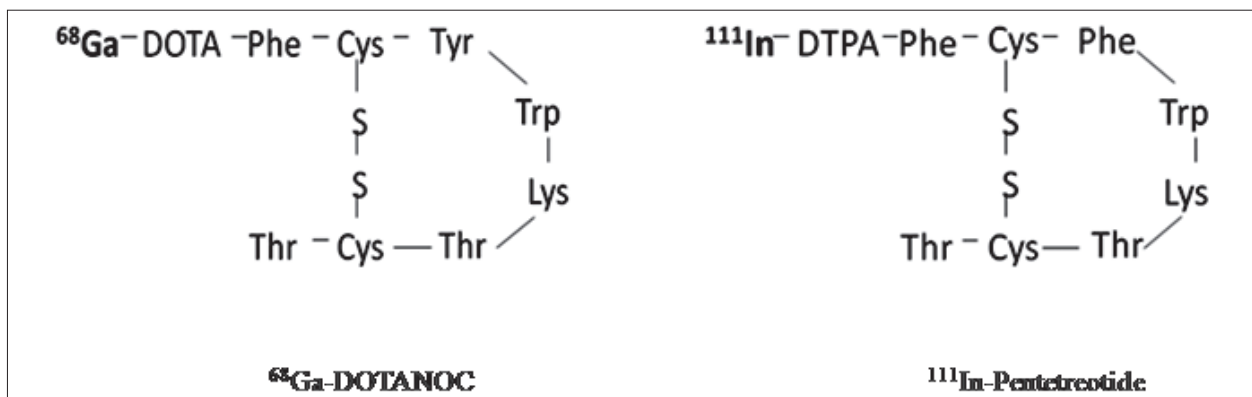
а) прекурсора допамина – ^{18}F -DOPA ($6\text{-}^{18}\text{F}$ -дихидроксифенилаланин, 100–200 MBq; снимање болесника након 60 минута код гастроентеропанкреатичних тумора, а одмах по убризгавању код медуларног карцинома штитасте жлезде). Овај дијагностички приступ не омогућава предвиђање ефикасности *PRRT*, нити њеног ефекта. ^{18}F -DOPA је скупља од аналога соматостатина обележених галијумом-68.

б) прекурсора серотонина – ^{11}C -5HTP (100–200 MBq ^{11}C -5-хидрокситриптофана, са снимањем одмах по убризгавању). ^{11}C -5HTP се може користити само у центрима који имају свој медицински циклотрон, јер је време полураспада угљеника-11 веома кратко (само 20 минута). Овај дијагностички приступ не омогућава предвиђање ефикасности *PRRT*, нити њеног ефекта.

3. аналога допамина – ^{18}F -DA (37 MBq; $6\text{-}^{18}\text{F}$ -флуородопамин) у 10 ml физиолошког раствора, убризгавање током три минута; снимање одмах по инјекцирању. Бар 12 часова пре прегледа болесници треба да избегавају кофеин, дуван и алкохол и гладују током ноћи пре снимања [15]. Овај дијагностички приступ не омогућава предвиђање ефикасности *PRRT*, нити њеног ефекта.

ПОРЕЂЕЊЕ САВРЕМЕНЕ С КОНВЕНЦИОНАЛНОМ МЕТОДОМ ПОМОЋУ ОБЕЛЕЖЕНИХ АНАЛОГА СОМАТОСТАТИНА У ДИЈАГНОСТИКОВАЊУ НЕУРОЕНДОКРИНИХ ТУМОРА

Упркос бољим резултатима конвенционалне скинтиграфије соматостатинских рецептора у поређењу с осталим конвенционалним методама, увођење нових соматостатинских аналога обележених позитронским емитером галијумом-68 довело је до потпуне промене дијагностичког приступа неуроендокриним тумори-

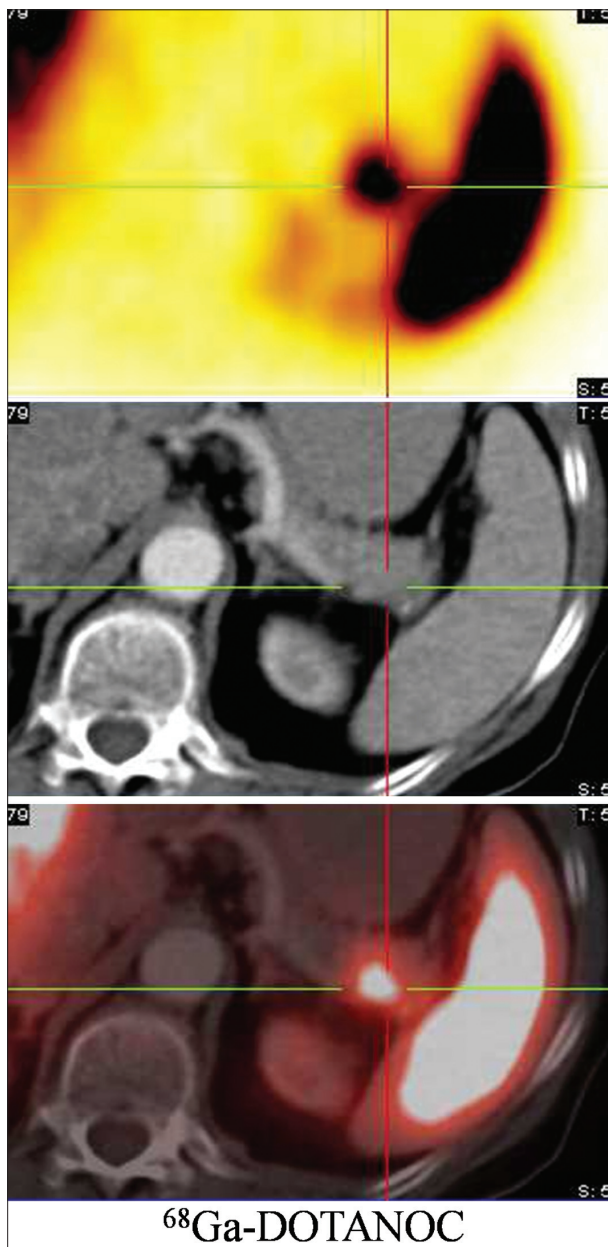


Слика 1. Поређење аналога соматостатина за савремену (^{68}Ga -DOTANOC) и конвенционалну методу (^{111}In -пентетреотид)

Figure 1. Comparison between somatostatin analogues for contemporary (^{68}Ga -DOTANOC) and conventional method (^{111}In -pentetreotide)

^{68}Ga -DOTANOC се везује за подтипове соматостатинских рецептора 2 и (нешто слабије) за 5. ^{111}In -пентетреотид се везује за подтипове соматостатинских рецептора 2, 5 и (нешто слабије) за 3.

^{68}Ga -DOTANOC binds to somatostatin receptors subtypes 2 and (slightly weaker to) 5. ^{111}In -pentetreotide binds to somatostatin receptors subtypes 2, 5, and (slightly weaker to) 3.



Слика 2. Примарни неуроендокрини тумор у пределу репа панкреаса дијагностикован само помоћу ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT. Није се видео на конвенционалној скинтиграфији помоћу ^{111}In -обележених аналога соматостатина, налазу мултислајсног CT, магнетне резонанције, нити на ултразвучном прегледу абдомена. На горњем делу слике је PET снимак, на средњем CT, а на доњем фузионисани PET и CT снимак (PET/CT).

Figure 2. Primary neuroendocrine tumour in the pancreatic tail diagnosed only by ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT. Conventional tomographic (SPECT) method using ^{111}In -labelled somatostatin analogues, multislice CT, MRI and abdominal ultrasonography were negative. PET image is on the upper part of the figure, CT image in the middle, and fused PET and CT image (PET/CT) on the lower.

Слика је начињена у PET центру у Главној клиници Бад Берка, у Немачкој, а добијена је љубазношћу проф. Ричарда П. Баума. This figure is from the PET Center of the Zentralklinik Bad Berka in Germany, courtesy of Professor Richard P. Baum.

ма (Слике 1 и 2). Разлог је у бољој сензитивности и просторној резолутивној моћи PET уређаја у поређењу са гама-сцинтилационом камером, а тиме и бољој визуелизацији лезија мањих од 10 mm; могућности квантификације (одређивање максималне стандарди-

зоване вредности везивања радиофармака – SUV_{max}); једноставнијем и бржем испитивању (снимање већ један сат након *i.v.* убризгавања радиофармака). Ради бољег разликовања нормалног налаза од патолошког, одређене су референтне вредности нормалне густине соматостатинских рецептора у различитим ткивима и органима [16, 17, 18].

Код болесника с неуроендокриним тумором често је веома тешко открити примарни тумор. Он је обично малих димензија (док његове метастазе у исто време могу да буду знатно веће и лакше уочљиве), може да се налази на различитим локацијама, а добро диференциран неуроендокрини тумор има и ниску метаболичку активност. Како је у прогностичком смислу веома важно уклонити примарни тумор, његово откривање је веома значајно.

Улогу савремене методе у откривању примарног неуроендокриног тумора испитивала је група Викаса Прасада (*Prasad*) [19] код 59 болесника с негативним налазом мултислајсног CT, магнетне резонанције и ултразвука. Поредили су савремено снимање соматостатинских рецептора помоћу ^{68}Ga -DOTANOC и конвенционалне методе (CT и класичну скинтиграфију соматостатинских рецептора аналогама соматостатина обележеним индијумом-111). „Хладни“ фармаци, аналози соматостатина: DOTANOC у PET/CT приступу, пентетреотид у класичном, хемијски су веома слични (Слика 1). Међутим, сензитивност савремене методе помоћу ^{68}Ga -DOTANOC у откривању примарног неуроендокриног тумора била је знатно виша (59%; откривен је код 35 од 59 болесника) од CT (20%) и конвенционалне методе помоћу ^{111}In -пентетреотида (39%) (Слика 2) [19].

Конвенционална томографска техника снимања (SPECT) помоћу гама-сцинтилационе камере је осетљивија од раније коришћене планарне технике снимања. Има проблем локализације примарног тумора, јер недостају анатомски подаци, и знатно је мање осетљива од PET/CT методе.

Хибридни SPECT/CT уређај обједињује добре особине анатомско-морфолошке методе каква је CT, с подацима добијеним томографском нуклеарномедицинском методом (SPECT). Међутим, SPECT/CT не успева да достигне квалитет PET/CT снимања због ниже сензитивности и лошије резолутивне моћи гама-камере у поређењу с PET уређајем.

У проспективној студији 84 болесника с неуроендокриним тумором, од којих је са симптомима било 27 (црвенило лица, дијареа), а без симптома 57, поређене су дијагностичке могућности савремене методе (^{68}Ga -DOTANOC PET/CT) и класичних метода ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNICTOC и ^{111}In -DOTANOC у томографској техници снимања, SPECT), као и CT [20]. Резултати су приказани у табели 2. Савремено и конвенционално снимање соматостатинских рецептора је имало истоветно високу специфичност (92%), али је забележена велика разлика у сензитивности (Слика 3). За савремену методу сензитивност је била 97%, док је за конвенционалну томографску методу помоћу гама-камере била само

Табела 2. Поређење савремене (PET) и конвенционалне томографске (SPECT) методе обележеним аналозима соматостатина и компјутеризоване томографије (CT) у дијагностиковању неуроендокриних тумора (84 болесника) [22]

Table 2. Comparison of contemporary (PET) and conventional tomographic (SPECT) method using labelled somatostatine analogues, and computed tomography (CT) in neuroendocrine tumor diagnostics (84 patients) [22]

Параметар поређења Compared parameter	Методe Methods		
	PET (⁶⁸ Ga-DOTA-TOC)	SPECT (^{99m} Tc-HYNIC-TOC/ ¹¹¹ In-DOTATOC)	CT
Сензитивност Sensitivity	97% (69/71)	52% (37/71)	61% (41/67)
Специфичност Specificity	92% (12/13)	92% (12/13)	71% (12/17)
Тачност Accuracy	96% (81/84)	58% (49/84)	63% (53/84)

52%. Није било статистички значајне разлике између резултата добијених помоћу класичних метода (^{99m}Tc-HYNIC-TOC и ¹¹¹In-DOTATOC). CT је имао нижу специфичност (71%) и сензитивност (61%) од PET.

Снимање савременом методом се врши већ сат времена након убризгавања радиофармака, док код конвенционалне траје знатно дуже (у зависности од радиофармака, и до два дана). Цена савремене методе је уз то знатно нижа у поређењу с конвенционалном.

Поређење разлике у дистрибуцији два аналога соматостатина ⁶⁸Ga-DOTATOC (везује се за подтипове соматостатинских рецептора 3 и 5) и ⁶⁸Ga-DOTATATE (везује се за подтип соматостатинског рецептора 2) код болесника са гастроентеропанкреатичним неуроендокриним тумором, показало је да ⁶⁸Ga-DOTATOC

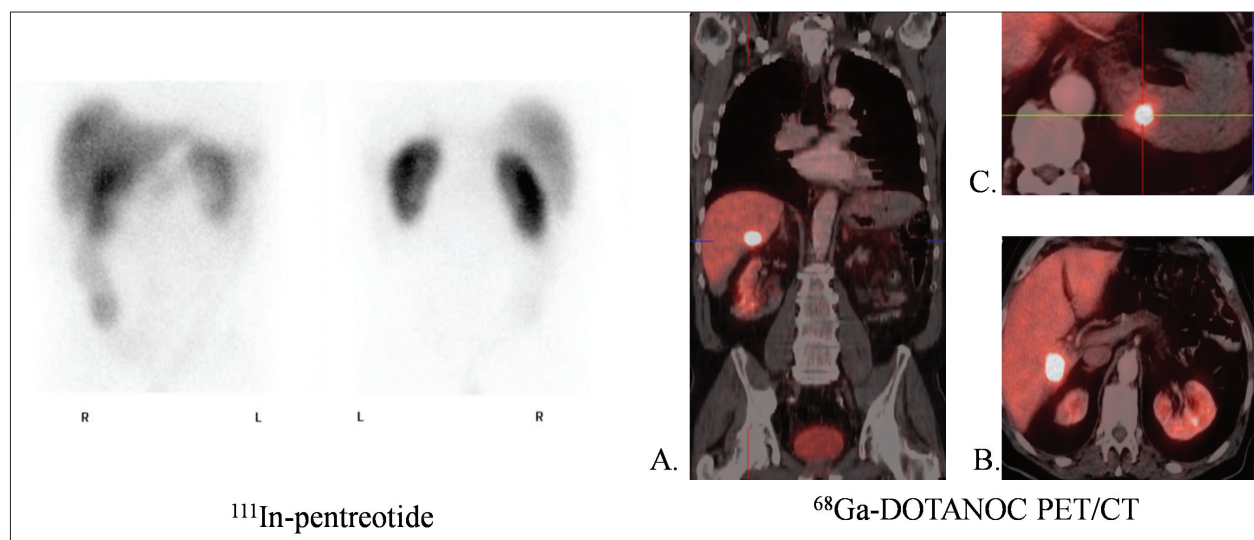
има већу акумулацију у примарном тумору и у метастазама гастроентеропанкреатичних неуроендокриних тумора од ⁶⁸Ga-DOTATATE [21].

ПОРЕЂЕЊЕ ОСТАЛИХ САВРЕМЕНИХ МЕТОДА (¹⁸FDG, ¹⁸F-DA) И КОНВЕНЦИОНАЛНИХ МЕТОДА У ДИЈАГНОСТИКОВАЊУ НЕУРОЕНДОКРИНИХ ТУМОРА

Поређење сензитивности ¹⁸FDG, ¹⁸F-DA, ¹¹¹In-пентреотида, ¹²³I-MIBG и ¹³¹I-MIBG у дијагностици (агресивних) феохромоцитомом са мутацијом гена за ензим сукцинат-дехидрогеназу подтип Б (SDHB) показало је надмоћност ¹⁸FDG (100%) [22]. ¹⁸F-DA има предност (88%) у односу на ¹²³I-MIBG (80%) и ¹³¹I-MIBG (30%), јер представља бољи супстрат за неуроендокрини тумор, мање се везује у нормалним надбубрежним жлездама, снимање се врши истог дана, даје нижу радијациону дозу и има све друге предности које пружа савремено (PET/CT) испитивање у поређењу с конвенционалним: боља сензитивност, боља резолуција и бољи контраст, могућа квантификација.

ПОРЕЂЕЊЕ САВРЕМЕНЕ ¹⁸F-DOPA МЕТОДЕ С ОСТАЛИМ САВРЕМЕНИМ И КОНВЕНЦИОНАЛНИМ МЕТОДАМА ЗА ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ НЕУРОЕНДОКРИНИХ ТУМОРА

Поред аналога соматостатина обележених галијумом-68, данас у свету најчешће коришћена савремена



Слика 3. Поређење савремене и конвенционалне скинтиграфије соматостатинских рецептора у поновном одређивању стадијума болести након терапије и клиничког праћења болесника с неуроендокриним тумором (откривање рецидива). Болесник с неуроендокриним тумором панкреаса након ресекције примарног тумора, једне метастазе у јетри и спленектомије. После годину дана долази до пораста туморског маркера (хромогранина А). Нормалан скинтиграфски налаз конвенционалном методом (¹¹¹In-пентетреотидом). Савремена метода (⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT) је открила код истог болесника метастазу у јетри (PET/CT слике А и В) и у желуцу (PET/CT слика С).

Figure 3. Comparison of the PET/CT and conventional method using radiolabelled somatostatin analogues in restaging and follow-up of a patient with pancreatic neuroendocrine tumor (recurrence detection). Patient had primary tumor resection, one hepatic metastasectomy and splenectomy. After one year he had elevation of the tumour marker (Chromogranin A). Conventional ¹¹¹In-pentetreotide study was normal (negative). ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT revealed metastases in the liver (PET/CT image A and B) and stomach (PET/CT image C).

Слика је начињена у ПЕТ центру у Главној клиници Бад Берка, у Немачкој, а добијена је љубазношћу проф. Ричарда П. Баума. This figure is from the PET Center of the Zentralklinik Bad Berka in Germany, courtesy of professor Richard P. Baum.

метода за откривање добро диференцираних неуроендокриних тумора подразумева примену прекурсора допамина обележеног позитронским емитером флуором-18 ($^{18}\text{F-DOPA}$). Има значај у дијагностиковању феохромоцитом, параганглиома, гломус тумора и медуларног карцинома штитасте жлезде. Високо је сензитивна у дијагностиковању добро диференцираних серотонин-позитивних гатероентеропанкреатичних неуроендокриних тумора (93%), док јој је код серотонин-негативних гастроентеропанкреатичних тумора сензитивност знатно нижа (само 25%) [23].

Код неуроендокриних тумора панкреаса највишу сензитивност (100%) је показао $^{11}\text{C-5HTP}$, CT нешто нижу (90%), $^{18}\text{F-DOPA}$ 70%, док је конвенционална сцинтиграфија соматостатинских рецептора имала најнижу (50%). Код карциноида сензитивност за $^{18}\text{F-DOPA}$ и $^{11}\text{C-5HTP}$ била је 100%, за CT 95%, а за класичну методу 80%. За карциноиде су боље обе савремене методе од конвенционалних [24].

У зависности од степена диференцијације медуларног карцинома штитасте жлезде, сензитивност $^{18}\text{F-DOPA}$ је између 47% и 81%. У групама са боље диференцираним медуларним карциномом штитасте жлезде сензитивност је виша, док је код недиференцираног или слабо диференцираног медуларног карцинома штитасте жлезде нижа. За ^{18}FDG важи обрнуто: има вишу сензитивност код слабо диференцираних медуларних карцинома штитасте жлезде, а нижу у добро диференцираним. Стога, зависно од групе испитиваних болесника, сензитивност за ^{18}FDG је у подацима у литератури од 30% до 64%. CT и MR показују бољу сензитивност код лезија органа него код лимфних чворова.

У откривању феохромоцитом/параганглиома савремена метода помоћу $^{18}\text{F-DOPA}$ има знатно вишу сензитивност (95%) у поређењу с конвенционалном $^{123}\text{I-MIBG}$ (69%) [25, 26]. Метаанализа пулираних резултата три компаративне студије [27, 28, 29] показала је такође у целини вишу сензитивност $^{18}\text{F-DOPA}$ од $^{123}\text{I-MIBG}$ (Табела 3).

Индикације за примену $^{18}\text{F-DOPA PET/CT}$ су: медуларни карцином штитасте жлезде, добро диференцирани функционални неуроендокрини тумори (који стварају катехоламин), добро диференцирани функционални гастроентеропанкреатични неуроендокрини тумори средњег дела гастроинтестиналног тракта, конгенитални хиперинсулинизам, неуроендокрини тумори непознате локације примарног тумора, као и ектопична ACTH секреција [25].

Табела 3. Надмоћност $^{18}\text{F-DOPA}$ у односу на $^{123}\text{I-MIBG}$ у дијагностиковању феохромоцитом и параганглиома – резултат метаанализе [27, 28, 29]

Table 3. Superiority of $^{18}\text{F-DOPA}$ compared to $^{123}\text{I-MIBG}$ in diagnostics of pheochromocytomas and paragangliomas – meta-analysis results [27, 28, 29]

Сензитивност Sensitivity	$^{18}\text{F-DOPA}$	$^{123}\text{I-MIBG}$
Према болесницима Patient based	88% (120/136)	67% (91/136)
Према лезијама Lesion based	64% (225/354)	56% (195/351)

Пикардо (Piccardo) и сарадници [30, 31] су поредили савремену ($^{18}\text{F-DOPA}$) и класичну ($^{123}\text{I-MIBG}$) методу у 28 упарених испитивања код болесника с неуробластомом у стадијуму 3–4. Сензитивност и тачност у откривању лезија је за $^{18}\text{F-DOPA PET/CT}$ била 90%, док је за $^{123}\text{I-MIBG}$ сцинтиграфију била 56% и 57% [30]. Сматрају да због супериорности савремена (PET/CT) метода треба да се уврсти у протокол дијагностике неуробластома.

Недостатак савремене $^{18}\text{F-DOPA}$ методе (поред високе цене, која је виша од цене аналога соматостатина обележених галијумом-68) јесте немогућност предвиђања ефикасности радионуклидне терапије пептидних рецептора. У том погледу предност има савремена (PET/CT) метода снимања соматостатинских рецептора аналозима соматостатина обележеним галијумом-68 [32, 33], што је погоднија метода и за дијагностиковање неуроендокриних тумора (нарочито гастроентеропанкреатичних тумора) који нису функционално активни. У засада јединој студији која директно пореди две најчешће коришћене савремене методе за дијагностиковање добро диференцираних гастроентеропанкреатичних неуроендокриних тумора ($^{18}\text{F-DOPA}$ и $^{68}\text{Ga-DOTANOC}$), већу осетљивост је показао аналог соматостатина обележен галијумом-68 [34].

У иницијалној дијагностици неуроендокриних тумора с непознатом локацијом примарног тумора препоручује се следећи дијагностички алгоритам (Баум Р. П.): а) уколико је вредност индекса пролиферације Ki-67 мања од 20, аналози соматостатина обележени галијумом-68; б) уколико је вредност Ki-67 изнад 20, ^{18}FDG ; в) уколико је реч о функционално активном неуроендокрином тумору, $^{18}\text{F-DOPA}$; г) када нема функционалне активности, а вредности хромогранина А и синаптофизина су повишене, аналози соматостатина обележени галијумом-68; д) када неуроендокрини тумор није функционално активан и када вредности хромогранина А и синаптофизина нису повишене, дијагностичка метода избора је ^{18}FDG .

ЗАКЉУЧАК

На основу података доступних у литератури и личног искуства, савремено (PET/CT) снимање соматостатинских рецептора ($^{68}\text{Ga-DOTATOC}$, $^{68}\text{Ga-DOTANOC}$, $^{68}\text{Ga-DOTA TATE}$) се показало значајно бољим од конвенционалног (^{111}In -пентетреотид и $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$) у дијагностиковању добро диференцираних неуроендокриних тумора. Оно омогућава квантификацију накупљања аналога соматостатина у посматраној промени, а тиме и: а) процену степена диференцијације неуроендокриних тумора, б) предвиђање ефикасности терапијског учинка, в) квантитативну процену одговора на лечење, што није могуће конвенционалним нуклеарномедицинским техникама (планарном сцинтиграфијом, SPECT , SPECT/CT), нити осталим савременим методама. Испитивање је непоредиво краће, а цена је значајно нижа у поређењу с конвенционалном методом.

Добро диференцирани, серотонин-позитивни неуроендокрини тумори се могу приказати и помоћу ^{18}F -DOPA и ^{11}C -5HTP. Индикације за њихову примену су феохромоцитом, параганглиом, гломус тумор, медуларни карцином штитасте жлезде с повишеним нивоом калцитонина, фокални и дифузни конгенитални хиперинсулинизам. Међутим, ^{11}C -5HTP се може користити само у центрима који имају свој медицински циклотрон, јер је време полураспада угљеника-11 веома кратко. ^{18}F -DOPA није у стању да врши предвиђање ефикасности радионуклидне терапије аналога соматостатина, а и скупља је од аналога соматостатина обележених галијумом-68.

Имајући у виду знатно вишу сензитивност и тачност савремене методе помоћу аналога соматостатина у поређењу с конвенционалном, могућност квантифика-

кације (коју конвенционална нема), бржу и поузданију дијагностику уз нижу цену радиофармака, неопходно је што пре конвенционалну нуклеарномедицинску методу заменити савременом.

ЗАХВАЛНИЦА

Мила Тодоровић-Тирнанић је била стипендиста Међународне атомске агенције (*International Atomic Energy Agency – IAEA*) од 1. фебруара до 30. априла 2010. године у Центру за PET/CT дијагностику у Бад Беки (Немачка), код професора Ричарда Баума (*Richard Baum*). Професор Владимир Обрадовић је водио IAEA TC пројекат СРБ/6/005, који је омогућио реализацију те стипендије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003; 97:934-59.
2. 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):S52-56.
3. Reubi JC, Kvoils LK, Waser B, Nagorney DM, Heitz PU, Charboneau JW, et al. Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. *Cancer Res*. 1990; 50:5969-77.
4. Pepe G, Moncayo R, Bombardieri E, Chiti A. Somatostatin receptor SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39(Suppl 1):S41-S51.
5. Artiko V, Sobic-Saranovic D, Pavlovic S, Petrovic M, Zuvela M, Antic A, et al. The clinical value of scintigraphy of neuroendocrine tumors using (99m) Tc-HYNIC-TOC. *J BUON*. 2012; 17(3):537-42.
6. Pavlovic S, Artiko V, Sobic-Saranovic D, Damjanovic S, Popovic B, Jakovic R, et al. The utility of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy for assessment of lung lesions in patients with neuroendocrine tumors. *Neoplasma*. 2010; 57(1):68-73.
7. Sobic-Saranovic D, Pavlovic S, Artiko V, Saranovic DZ, Jaksic E, Subotic D, et al. The utility of two somatostatin analog radiopharmaceuticals in assessment of radiologically indeterminate pulmonary lesions. *Clin Nucl Med*. 2012; 37(1):14-20.
8. Krenning EP, Bakker WH, Kooij PPM, Breeman WA, Oei HY, de Jong M, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111 DTPA-D-Phe-a-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with iodine-123-Tyr-octreotide. *J Nucl Med*. 1992; 33:625-58.
9. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [^{111}In -DTPA-D-Phe 1]- and [^{123}I -Tyr 3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*. 1993; 20:716-31.
10. AL-Nahas A, Fanti S. Radiolabelled peptides in diagnosis and therapy: an introduction. *EJNMMI*. 2012; 39(Suppl 1):S1-S3.
11. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinsky W, Donnemiller E, Riccabona G, Moncayo R. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC: a new $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours: first clinical results and intra-patient comparison with 111-In-labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27:1318-25.
12. Hoefnagel CA, Delprat CC, Zanin D, van der Schoot JB. New radionuclide tracers for the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*. 1988; 13:159-65.
13. Strauss LG, Ponti PS. The application of PET in clinical oncology. *J Nucl Med*. 1991; 32:623-48.
14. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Dräger P-M, Usadel K-H, Hör G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med*. 1998; 25:79-83.
15. Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Lazurova I, et al. Comparison of 6-18F-Fluorodopamine PET with 123I-Metaiodobenzylguanidine and 111In-pentetreotide scintigraphy in localization of nonmetastatic and metastatic pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 2008; 49:1613-9.
16. Boy C, Heusner TA, Poeppel TD, Redmann-Bischofs A, Unger N, Jentzen W, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1-sst5) expression in normal human tissue: correlation of sst2 mRNA and SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38:1224-36.
17. Prasad V, Baum RP. Biodistribution of Ga-68 labeled somatostatin analogue DOTA-NOC in patients with neuroendocrine tumours: characterisation of uptake in normal organs and tumour lesions. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 54:61-7.
18. Todorovic-Tirnanic MV, Gajic MM, Obradovic VB, Baum RP. Gallium-68 DOTATOC PET/CT In Vivo Characterization of Somatostatin Receptor Expression in the Prostate. *Cancer Biother Radiopharm*. 2014; 29(3):108-15.
19. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP NET) using ^{68}Ga -DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37:67-77.
20. Gabriel M, Decristoforo C, Kendl D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. ^{68}Ga -DOTA-Tyr 3 -Octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007; 48(4):508-18.
21. Todorovic-Tirnanic M, Prasad V, Baum RP. Comparison of standardized uptake value (SUV) of Ga-68 DOTA-TOC and DOTA-TATE in normal organs and metastases of neuroendocrine tumor patients: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37(Suppl 2):S302(OP588).
22. Timmers HJLM, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, et al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2007; 25(16):2262-9.
23. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruzsniwski P, de Beco V, Aide N, et al. Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *Nucl Med*. 2006; 47(9):1455-62.
24. Koopmans IP, de Vries E, Kema I, Elsinga P, Neels O, Sluiter W, et al. 11C-5-HTP and 18F-DOPA PET superior for staging carcinoid and islet cell tumors. *J Nucl Med*. 2007; 48(Suppl 2):153P.
25. Balogova S, Talbot JN, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K, et al. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(6):943-66.
26. Naji M, AL-Nahas A. 68Ga-labelled peptides in the management of neuroectodermal tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39(Suppl 1):S61-S67.
27. Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, et al. Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole-body PET – initial results. *Radiology*. 2002; 222:507-12.
28. Fiebrich HB, Brouwers AH, Kerstens MN, Pijl ME, Kema IP, de Jong JR, et al. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (123) I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:3922-30.

29. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, Havekes B, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(12):4757-67.
30. Piccardo A, Lopci E, Conte M, Garaventa A, Foppiani L, Altrinetti V, et al. Comparison of 18F-dopa PET/CT and 123I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39(1):57-71.
31. Piccardo A, Lopci E, Conte M, Foppiani L, Garaventa A, Cabria M, et al. PET/CT imaging in neuroblastoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 57(1):29-39.
32. Todorovic-Tirnanic M, Kaemmerer D, Prasad V, Hommann M, Baum R. Intraoperative somatostatin receptor detection after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu and 90Y DOTATOC (TANDEM PRRNT) in a patient with a metastatic neuroendocrine tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39(Suppl 2):396(P0246).
33. Todorović-Tirnanic M, Kaemmerer D, Prasad V, Hommann M, Baum R. Intraoperative somatostatin receptor detection after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu- and 90Y-DOTATOC (Tandem PRRNT) in a patient with a metastatic neuroendocrine tumor. In: Schlag PM, Senn HJ, editors. *Recent Results in Cancer Research, Volume 194: Theranostics, Gallium-68 and Other Radionuclides. A Pathway to Personalized Diagnosis and Treatment* (Baum RP, Rösch F, editors). Berlin – Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. p.487-496.
34. Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, Campana D, Montini G, Rubello D, et al. Comparison between [68Ga]DOTA-TATE and [18F] DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35(8):1431-8.

Contemporary Nuclear Medicine Diagnostics of Neuroendocrine Tumors

Mila Todorović-Tirnanic^{1,2}, Vera Artiko^{1,2}, Smiljana Pavlović^{1,2}, Dragana Šobić-Šaranović^{1,2}, Vladimir Obradović^{1,2}

¹University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia;

²Center for Nuclear Medicine, Clinical Center of Serbia, Beograd, Serbia

SUMMARY

The new positron emission tomography (PET/CT) methods for neuroendocrine tumors detection are presented and compared with classic, conventional methods. Conventional methods use a gamma scintillation camera for patients with neuroendocrine tumor imaging, after intravenous injection of one of the following radiopharmaceuticals: 1) somatostatin analogues labeled with indium-111 (¹¹¹In-pentetreotide) or technetium-99m (^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC); 2) noradrenaline analogue labeled with iodine-131 or -123 (¹³¹I/¹²³I-MIBG); or 3) ^{99m}Tc(V)-DMSA. Contemporary methods use PET/CT equipment for patients with neuroendocrine tumor imaging, after intravenous injection of pharmaceuticals labeled with positron emitters [fluorine-18 (¹⁸F), gallium-68 (⁶⁸Ga), or carbon-11 (¹¹C)]: 1) glucose analogue (¹⁸FDG); 2) somatostatin analogue (⁶⁸Ga-DOTATOC/⁶⁸Ga-DOTATATE/⁶⁸Ga-DOTANOC); 3) aminoacid precursors of bioamines: [a) dopamine precursor ¹⁸F-DOPA (6-¹⁸F-dihydroxyphenylalanine), b) serotonin precursor ¹¹C-5HTP (¹¹C-5-hydroxytryptophan)]; or 4) dopamine analogue ¹⁸F-DA (6-¹⁸F-fluorodopamine). Conventional and contemporary (PET/CT) somatostatin receptor detection showed identical high spe-

cificity (92%), but conventional had very low sensitivity (52%) compared to PET/CT (97%). It means that almost every second neuroendocrine tumor detected by contemporary method cannot be discovered using conventional (classic) method. In metastatic pheochromocytoma detection contemporary (PET/CT) methods (¹⁸F-DOPA and ¹⁸F-DA) have higher sensitivity than conventional (¹³¹I/¹²³I-MIBG). In medullary thyroid carcinoma diagnostics contemporary method (¹⁸F-DOPA) is more sensitive than conventional ^{99m}Tc(V)-DMSA method, and is similar to ¹⁸FDG, computed tomography and magnetic resonance. In carcinoid detection contemporary method (¹⁸F-DOPA) shows similar results with contemporary somatostatin receptor detection, while for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors it is worse. To conclude, contemporary (PET/CT) methods for somatostatin receptor detection (⁶⁸Ga-DOTATOC/-NOC/-TATE) in neuroendocrine tumors are much more sensitive (almost twice) and more accurate than conventional. Therefore the classical methods should be urgently replaced by contemporary methods.

Keywords: neuroendocrine tumors; ⁶⁸Ga-DOTATOC; ¹⁸F-DOPA; ¹⁸FDG; 6-¹⁸F-fluorodopamine; ¹¹C-5-hydroxytryptophan

Примљен • Received: 19/09/2014

Ревизија • Revision: 03/11/2014

Прихваћен • Accepted: 01/12/2014