

Saila Kauhanen, Marko Seppänen ja Pirjo Nuutila

Endokriinisten sairauksien PET-kuvantaminen

Neuroendokriiniset (NE) kasvaimet ovat yleistyneet, ja niiden kokonaisennuste on hyvä. Somatostatiini-reseptorin kuvantaminen PET-menetelmällä on avainasemassa kaikkien hyvin erilaistuneiden NE-kasvainten primaaridiagnostiikassa, levinneisyyden ja hoitovasteen arvioinnissa. Huonosti erilaistuneissa NE-kasvaimissa, ja jos Ki-67 indeksi ylittää 20 %, käytetään ¹⁸F-FDG:tä merkkiaineena. GLP-1R-agonisti, eksendiini, on uusi merkkiaine somatostatiinireseptorinegatiivisen insulinooman paikantamiseen. ¹⁸F-LDOPA:n käyttö on vähentynyt mutta sillä on edelleen käyttöaiheena feokromosytooma ja medullaarinen kilpirauhassyöpä. Tulevaisuudessa on tärkeitä saada pidemmällä puoliintumisajalla (positronisäteilijä) leimattu somatostatiiniagonisti- tai antagonistin käyttöön, mikä mahdollistaa PET-menetelmän laajemman käytön NE-kasvainten kuvantamisessa.

Neuroendokriiniset (NE) kasvaimet ovat harvinaisia, mutta niiden määrä on lisääntynyt viime vuosikymmeninä. Ilmaantuvuus on noin 8/100 000 vuodessa, ja Suomessa todetaan vuosittain noin 230 uutta tapausta. Kokonaisennuste taudille on varsin hyvä, joten esiintyvyys on suuri. Isotooppikuvantamisella on tärkeä rooli endokriinisten, etenkin NE-kasvainten diagnostiikassa ja hoitovasteen arvioinnissa. Endokriinisten sairauksien PET-kuvantamisessa käytettävien merkkiaineiden kirjo on lisääntynyt (KUVA 1). NE-solujen pinnalla olevat somatostatiinireseptorit (SSTR) toimivat sitoutumisalustana gallium (⁶⁸Ga) -leimatuille SST-analogeille. Valtaosa endokriinisten kasvainten kuvantamisesta tehdään näillä merkkiaineilla. Muita käytössä olevia merkkiaineita ovat aminohapon esiaste (¹⁸F-LDOPA), glukoosianalogi fluori-deoksiglukoosi (¹⁸F-FDG) ja uusimpana tulokkaana

insulinooman diagnostiikkaan GLP-1R (glukagonin kaltainen peptidi 1 -reseptori) -merkkiaine.

Ohutsuolen ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet

Tuore WHO 2019 -luokittelu jakaa maha-suolikanavan ja haiman (gastro-entero-pancreatic, GEP) NE-kasvaimet kolmeen luokkaan (TAULUKKO 1). Luokittelu perustuu histologiseen proliferaatioindeksiin (Ki-67) ja erilaistumiseen. Mikäli Ki-67 on tiedossa, PET-merkkiaine valitaan sen mukaan. Hyvin erilaistuneissa NE-kasvaimissa somatostatiinireseptoreja on solukalvolla, jolloin SST-analogimerkkiaineet toimivat hyvin. Klassinen glukoosiainenvaihduntaa kuvaava ¹⁸F-FDG toimii paremmin huonommin erilaistuneissa kasvaimissa. ¹⁸F-FDG merkkiaine kertyy soluihin, jotka ilmentävät



KUVA 1. Neuroendokriinisten kasvainten kuvantamiseen on useita merkkiaineita, joiden tuotanto otettiin käyttöön oheisen aikajan mukaisesti Turun PET-keskuksessa.

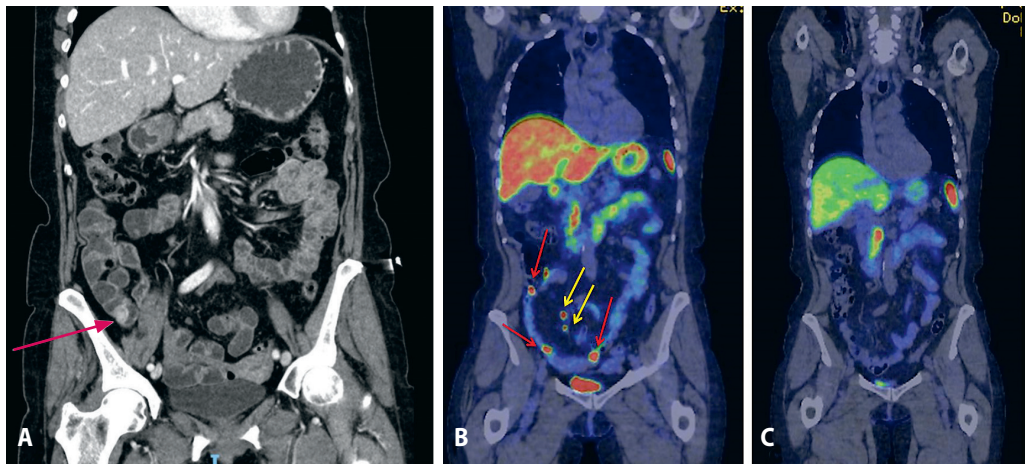
TAULUKKO 1. WHO 2019 -luokitus ja PET-merkkiaine maha-suolikanavan ja haiman NE-kasvaimissa.

Luokittelu/Gradus	Ki-67 proliferaatioindeksi	Merkkiaine
Korkealle erilaistunut neuroendokriininen kasvain (NET)		
Gradus 1	< 3 %	⁶⁸ Ga-SST-analogi
Gradus 2	3–20 %	⁶⁸ Ga-SST-analogi tai kaksoismerkkiainekuvantaminen yhdistettynä ¹⁸ F-FDG
Gradus 3	> 20 %	¹⁸ F-FDG
Neuroendokriininen karsinooma – huonosti erilaistunut (NEC)		
Pienisoluien NEC	> 20 %	¹⁸ F-FDG
Suurisoluien NEC	>20 %	¹⁸ F-FDG

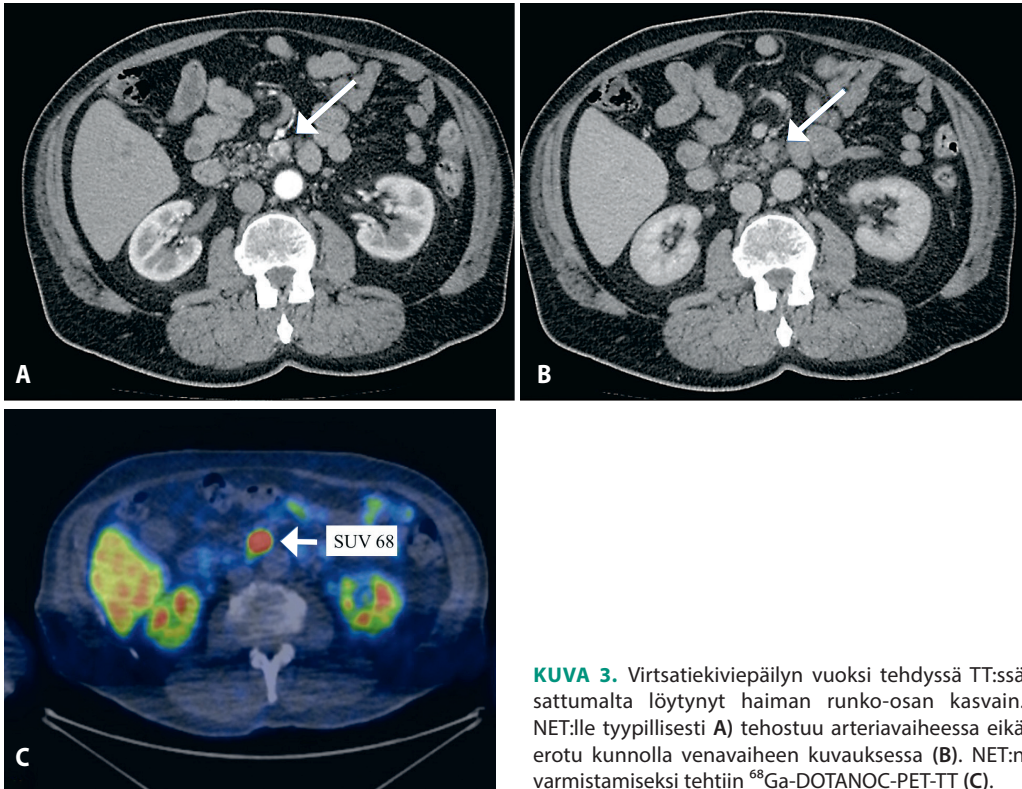
GLUT-transporttereita ja heksokinaasia, solunsisäistä glykolyyttistä entsyymiä. Tutkimuksissa on osoitettu ¹⁸F-FDG-PET-TT-kuvantamisen ennusteellinen merkitys NE-kasvaimissa (1). Niille on tyypillistä heterogeenisuus; etäpesäkkeiden proliferaatioindeksi voi olla eri verrattuna emokasvaimeen, ja taudin seurannan aikana voi tapahtua muutoksia proliferaatioindeksissä. Tällöin kaksoismerkkiainekuvantaminen sekä SST-analogilla että ¹⁸F-FDG-merkkiaineella voi vaikuttaa hoidon valintaan.

Somatostatiinireseptoripohjainen kuvantaminen. Maailmalla on käytössä useita erilaisia ⁶⁸Ga-leimattuja SST-analogeja, joiden välillä on sitoutumiseroja SST-alityyppien suhteen. SSTR-PET-kuvantamiselle on merkittävä roo-

li emokasvaimen etsimisessä, levinneisyyden ja hoitovasteen arvioinnissa sekä seurannassa. Leikkausta suunniteltaessa SST-analogi-PET-TT olisi hyvä olla tehtynä kaikille potilaille (2). Tavallisesti PET-kertymää vastaava anatominen löydös on tärkeä kirurgian suunnittelussa. ⁶⁸Ga-SST-analogi-PET-TT on erittäin tarkka ja herkkä kuvantamismenetelmä. Meta-analyyssissa, johon oli koottu 22 tutkimusta, herkkyudeksi todettiin 91 % ja tarkkuudeksi 94 % (3). Lisäksi ⁶⁸Ga-SST-analogi-PET-TT muutti hoitolinjaa 45 %:lla potilaista (3). ⁶⁸Ga-SST-analogi-PET-TT on hyvä menetelmä emokasvaimen etsimisessä tilanteissa, joissa etäpesäkkeet todetaan ilman tiedossa olevaa lähtökohtaa. Tavanomaisten kuvantamisme-



KUVA 2. Melenoinnin vuoksi tehdyssä gastro- ja kolonoskopiassa ei todettu poikkeavaa. Ohutsuolen TT-kuvantamisessa havaittiin kasvain (A). Somatostatiinianalogi-PET-TT osoitti kuusi kertymää ohutsuolessa (punaiset nuolet) ja lisäksi kertymät suoliliepeen imusolmukkeissa (keltaiset nuolet) (B). Leikkauksessa ohutsuolessa löydöksenä oli kuusi kasvainta. Histopatologisessa tutkimuksessa varmentui gradus 1 (5 kpl) ja gradus 2 (1 kpl) kasvain sekä 11 imusolmuke-etäpesäketä. C) Puolen vuoden seurannassa ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET-TT:ssä ei poikkeavia kertymiä todettu.



KUVA 3. Virtsatiekiviepäilyn vuoksi tehdyssä TT:ssä sattumalta löydyntä haiman runko-osan kasvain. NET:lle tyypillisesti A) tehostuu arteriavaiheessa eikä erotu kunnolla venavaiheen kuvauksessa (B). NET:n varmistamiseksi tehtiin ^{68}Ga -DOTANOC-PET-TT (C).

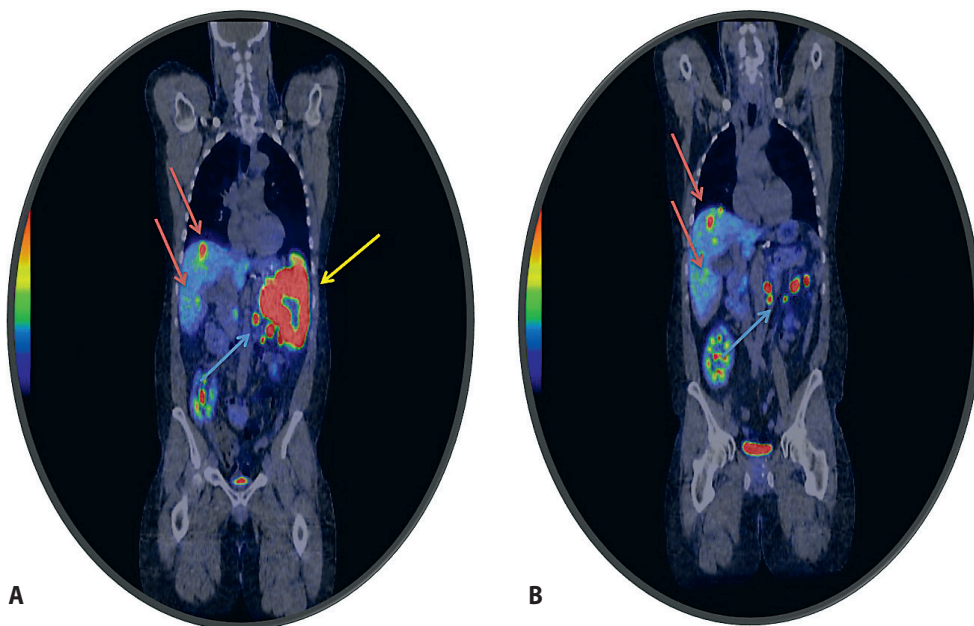
netelmien jäätyä negatiivisiksi, emokasvain löydettiin 38 %:lla potilaista SST-analogi-PET-TT:n avulla (4). Levinneen taudin hoidossa käytetään usein pitkävaikutteisia SST-analogeja ja tautia seurataan toistetuilla ^{68}Ga -SST-analogi-PET-TT-tutkimuksilla.

PET-kuvauksessa visuaalisen vastearvion tukena aineenvaihduntaa mitataan annokseen ja potilaan painoon suhteutetun kertymän, SUVin (standardized uptake value) avulla. Mikäli potilas käyttää samanaikaisesti SST-analogia, se vaikuttaa radiolääkkeen sitoutumiseen ja vaikeuttaa toistettujen kuvausten vertailtavuutta. Jos SUV-arvo kasvaa tämän takia, tilaa kutsutaan pseudoprogressioksi tai jos se vähenee, pseudoregressioksi (5).

Ohutsuolen neuroendokriiniset kasvaimet. Ohutsuolen NE-kasvaimien määrä on yli kolminkertaistunut kolmen viime vuosikymmenen aikana ja tällä hetkellä se on yleisin ohutsuolen neoplasia. Tyypillisin sijaintipaikka on ohutsuolen loppuosassa ja muutokset ovat usein sporadisia. Kooltaan ohutsuolen

NE-kasvaimet ovat pieniä ja kolmasosalla multippeleita. Toteamishetkellä etäpesäkkeitä on jopa yli 60 %:lla (6). Tyypillisesti etäpesäkkeet ovat suoliliepeen imusolmukkeissa, maksassa, keuhkoissa ja luustossa. Pienet, multippletit ja etäpesäkkeitä lähettäneet kasvaimet asettavat vaikeuksia kuvantamiselle (KUVA 2). Kirurgia on kuratiivisen hoidon kulmakivi, joten olisi ensiarvoisen tärkeää saada luotettava käsitys taudin laajuudesta ennen leikkausta.

Haiman neuroendokriiniset kasvaimet. Kaikista haiman kasvaimista neuroendokriinisia (PNET) on 1–2 % ja niiden ilmaantuvuus on 1/100 000 vuodessa. Suurin osa on sporadisia, mutta niitä esiintyy myös perinnöllisissä sairauksissa kuten MEN1:ssä (multiple endocrine neoplasia) ja VHL:ssä (von Hippel–Lindau tauti). Noin 10–40 % PNET:stä erittää oireita aiheuttavia hormoneja ja on toiminnallisia, jolloin ne jaotellaan eritetyn hormonin mukaan. Se, erittääkö kasvain hormonia vai ei, on merkityksellinen myös PET-kuvantamisessa käytettävän merkkiaineen valinnassa.



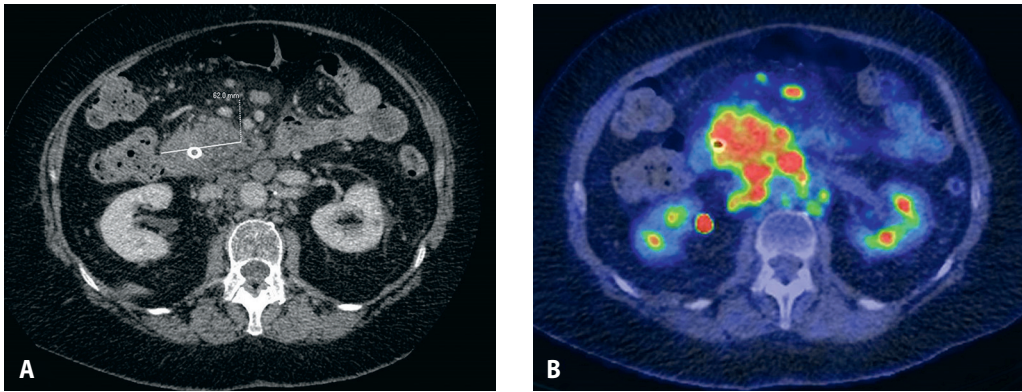
KUVA 4. Haiman hännän kookas kasvain (keltainen nuoli) ja maksan etäpesäkkeet (punaiset nuolet). Lisäksi ylävatsalla imusolmukkeissa etäpesäkkeitä (sininen nuoli). Histologia maksamuutoksesta osoittautui NE-kasvaimen etäpesäkkeeksi (Ki-67 5 %). **A)** Somatostatiinianalogi-PET-TT ennen haiman emokasvaimen leikkausta. **B)** Seurannassa 16 kuukautta leikkauksen jälkeen, jossa tautitilanne progredionut ylävatsan imusolmukkeiden osalta.

Toimimaton PNET. Näiden kuvantamisessa SST-analogimerkkiaineet ovat diagnostiikan kulmakivi. Toimimattomat PNETit ovat luonteeltaan moninaisia, sattumalöydöksiä oireettomilla potilailla tai etäpesäkkeisiä tautoja. Tutkimuksen avulla voidaan varmistaa pienen sattumalta löytyneen hypervaskulaarisen haimakasvaimen luonne (**KUVA 3**) ja selvittää kasvaimen levinneisyys (**KUVA 4**). SST-analogikuvantamisessa on myös sudenkuoppia, jotka on hyvä tiedostaa (**TAULUKKO 2**) (5). Mikäli neulanäyte on käytettävissä, merkkiaineen valinta perustuu proliferaatioindeksiin. Suuren indeksin kasvaimissa ^{18}F -FDG-PET/TT on levinneisyyden arvioinnissa olennainen (**KUVA 5**). Myös kaksoismerkkiainekuvantamisesta, jossa käytössä on ^{18}F -FDG ja ^{68}Ga -SST-analogi, on osoitettu olevan hyötyä oireettomien potilaiden toimimattomien PNETien diagnostiikassa (7). Yhteensä 31 potilaan etenevä aineistomme osoitti, että ^{18}F -FDG kertymä korreloi proliferaatioindeksiin merkitsevästi. Valikoiduissa tilanteissa pohdittaessa kirurgista hoitoa tai

TAULUKKO 2. Tavallisimpia väärin positiivisten ja negatiivisten tulkintojen lähteitä somatostatiinianalogi-PET-kuvantamisessa.

Väärä positiivinen	Väärä negatiivinen
Infektio	Hyvin pienet kasvaimet (< 5–10 mm)
Sädepneumoniitti	Maksäetäpesäkkeet (iso-intensiivinen)
Granulomatoottinen tauti	Hoitto somatostatiinin analogilla
Leikkauksen jälkeiset arvet	Usein somatostatiinireseptorin negatiiviset kasvaimet
Struuma	• Insulinooma
Muu syöpäkasvain	• Medullaarinen kilpirauhaskarsinooma
Lisäperna	• Huonosti erilaistunut neuroendokriininen karsinooma (myös osa NET gradus 3)
Sappirakko	
Haiman hakalisäkkeen kertymä (uncinatus)	
Aivolisäke	
Aivojen hemangiooma	
Lisämunuaiset	
Suolisto	
Virtsakontaminaatio	
Hoitto somatostatiinin analogilla ¹	

¹Hoitoon somatostatiinin analogilla voi liittyä vastekuvauksissa merkittäviä SUV-arvojen nousuja, tilaa kutsutaan pseudoprogressioksi (5).



KUVA 5. Haimakasvaimesta otetussa biopsiassa huonosti erilaistunut (gradus 3) neuroendokriininen karsinooma (NEC), jossa Ki-67 80 %. A) Varjoaine TT:ssä 6 cm:n kokoinen kasvain haiman päässä ja B) ^{18}F -FDG kertymää haiman päässä sekä imusolmukkeissa para-aortaalisesti.

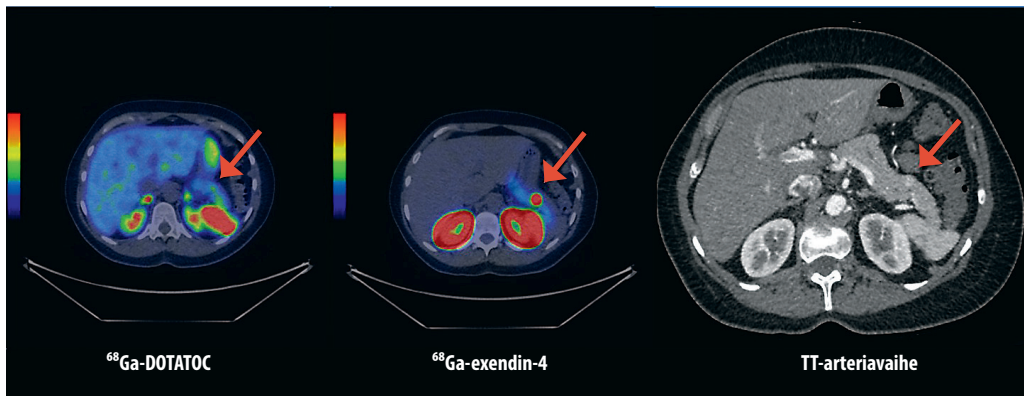
seuranta kaksoismerkkiainekuvantamisesta voi olla hyötyä hoidonvalinnassa.

Aikuisen hyperinsulineemisen hypoglykemia. Tälle (adult hyperinsulinemic hypoglycaemia, AHH) yleisin syy on insuliinia tuottava insulinooma. Nämä kasvaimet ovat harvinaisia, ja ilmaantuvuus on 1–4 tapausta miljoonaa ihmistä kohti vuodessa, joka kymmenes on syöpäkasvain. Toinen syy AHH:lle on nesidioblastoosi eli haiman beetasolujen hyperplasia. Tämän entiteetin yleisyyttä on vaikea arvioida, mutta on mahdollista, että noin 5 % AHH:ista olisi nesidioblastoosin aiheuttamaa. Nesidioblastoosin etiologia on toistaiseksi epäselvä, mutta ilmaantuvuuden on todettu lisääntyneen viime vuosina. Osin syynä on ajateltu olevan lihavuuskirurgian (8). Sekä hyperplasian että neoplasian hoito on kirurginen. Täten olisikin ensisijaisen tärkeää pystyä preoperatiivisesti paikantamaan haiman mahdollinen tautipesäke, joita voi olla useita. Tarkalla leikkausta edeltävällä diagnostiikalla kirurgisen menetelmän (resektio vs enukleatio, avo- vs tähystysleikkaus) valinta ja haimaresektion laajuuden arviointi helpottuu, mikä osaltaan vähentää leikkauksiin liittyvää suurta sairastavuutta.

AHH:n diagnostiikka on vaikeaa anatomisilla kuvantamismenetelmillä kuten tietokone-tomografialla (TT), magneettikuvauksella (MK) ja endoskooppisella kaikukuvauksella (EUÄ). Näillä menetelmillä joka kolmas

AHH:hon liittyvä tautipesäke jää löytymättä. SSTR:n suhteen NE-kasvainten joukossa insulinooma muodostaa poikkeuksen, sillä vain 60–70 % insulinoomista ilmentää näitä reseptoreita. Siksi SST-analogien tilalle on etsitty beetasoluspesifisiä merkkiaineita PET-kuvantamisessa.

Haiman beetasolut ilmentävät glukagoninkaltaista peptidi-1 (GLP-1). Beetasolujen kuvantamiseen on saatu lupaavia tuloksia uusista PET-merkkiaineista, jotka kohdentuvat GLP-1-reseptoriin (GLP-1R) (9,10). Yksi näistä johdoksista on ^{68}Ga -NODAGA-eksendiini-4, joka sitoutuu spesifisesti beetasoluihin ja korreloi niiden määrään (11). Turun valtakunnallinen PET-keskus osallistui eurooppalaiseen BetaCure-monikeskustutkimukseen, jossa selvitettiin etenevästi uuden GLP-1R-merkkiaineen roolia hypoglykeemisen hyperinsulinismin tautipesäkkeen paikantamisessa haimassa. Tutkimuksessa ^{68}Ga -leimattua GLP-1 analogia verrattiin tavanomaiseen SST-analogin kertymään PET-TT-tutkimuksissa sekä anatomisiin kuvantamismenetelmiin (MK/TT, EUÄ). Turussa kuvannettiin yhdeksän potilasta, joista seitsemällä löytyi insulinooman tautipesäke ja kasvaimet leikattiin. Kahdella potilaalla ei insulinoomaan viittaavaa ole tullut esiin seurannan aikana (KUVA 6) (TAULUKKO 3). Merkkiaineen käyttökelpoisuus kliinisessä AHH:n diagnostiikassa (12) ja transplantoiduissa beetasoluissa (13) on osoitettu. Etenevä tutkimus AHH-po-



KUVA 6. 55-vuotias nainen, jolla oli ollut yli kolmen vuoden ajan hypoglykemiaa, joihin liittyi hyperinsulinismi. SST-analogi-PET tehtiin kahdesti, eikä poikkeavaa kertymää todettu. Alkuvaiheessa tehdyissä MK:ssa, TT:ssä eikä endoskooppisessa kaikukuvantamisessa todettu poikkeavaa. ^{68}Ga -GLP-1R-PET-TT osoitti kertymän haiman hännässä (punainen nuoli). Haiman häntä resekoitiin laparoskooppisesti ja histopatologisessa tutkimuksessa varmistui insulinooma (10 mm).

tilailla osoitti lupaavia tuloksia ja GLP-1R-PET-TT:n tarkkuus oli 94 % (14).

Olemme viime vuosina testanneet ja kehittäneet radiokemian osalta varmempaa ja vähemmän munuaisiin kertyvää merkkiainetta, ^{18}F -leimattua GLP-1 analogia (15). Tämä otetaan käyttöön vuoden 2020 aikana. Siihen asti insulinooman diagnostiikassa on tarjolla ^{18}F -LDOPA niille potilaille, jolla on SSTR-negatiivinen insulinooma. ^{18}F -LDOPA on aminohappoprekursori, joka siirtyy soluihin aminohapporeseptorin avulla ja solunsisäisen dekarboksylaation jälkeen muuttuu dopamiiniksi. Sen herkkyys insulinooman diagnostiikassa on 72–90 % (16,17).

Medullaarinen kilpirauhassyöpä

Parafollikulaarisista kilpirauhasen C-soluista kehittynyt medullaarinen kilpirauhaskarsinoma (MTC) muodostaa 1–2 % kilpirauhassyövistä. MTC on usein aggressiivinen ja lähettää etäpesäkkeitä kaulan ja välikarsinan imusolmukkeisiin, keuhkoihin, maksaan ja luustoon. Tärkeimmät etäpesäkkeet löydetään ^{18}F -LDOPAA käyttäen (18). Myös SST-analogimerkkiaineet ovat käyttökelpoisia erityisesti, jos kalsitoniinipitoisuus on suuri. Niiden etuna on se, että samalla saadaan tietoa mahdollisista SSTR-pohjaisista hoitomahdollisuuksista. Potilailla, joilla todetaan karsinoembryonaalisen antigeenin (CEA)

olevan suurentunut tai suurentumaan päin ^{18}F -FDG merkkiaineen yhdistäminen ^{18}F -DOPAKuvantamiseen voi tuoda lisäinformaatiota ja ohjata hoidonvalintaa (19).

Feokromosytooma ja paraganglioma

Feokromosytoomat ovat hyvin harvinaisia lisämunuaisen kasvaimia, jotka erittävät adrenaliinia ja noradrenaliinia. Kun sama kasvaintyyppi sijaitsee lisämunuaisen ulkopuolella, sitä kutsutaan paragangliomaksi. Yleensä nämä kasvaimet ovat hyvänlaatuisia ja leikkauksella parannettavissa, mutta pieni osa niistä voi lähettää etäpesäkkeitä. Osalla feokromosytoomista ja paragangliomista on periytyvä taipumus ja niistä on pystytty määrittämään yli 20 erilaista geenimutaatiotyyppiä, joista tavallisimpia ovat sukkinaattidehydrogenaasin alatyypit (SDHx).

Erityisesti pienten paraganglioomien paikallistaminen kehon eri osista voi olla vaikeaa TT- tai magneettikuvantamisella. Tällöin potilas voidaan ohjata PET-TT-tutkimukseen. Lähes kaikki tämän ryhmän kasvaimet ilmentävät solupinnallaan somatostatiinireseptoreita ja siksi löytyvät tavallisimmin ^{68}Ga -leimatulla SST-analogilla. Tätä merkkiainetta käytetään feokromosytoomien ja paragangliomien diagnostiikassa, levinneisyys selvityksissä ja levinneen taudin seurannassa. Muista merkki-

Ydinasiat

- ▶ Somatostatiinireseptori-PET-TT-kuvantaminen on avainasemassa hyvin erilaistuneen NE-kasvaimen diagnostiikassa ja levinneisyyden arvioinnissa.
- ▶ Huonosti erilaistuneet suuren proliferaatioindeksin tautimuodot kuvataan ¹⁸F-FDG-merkkiaineella.
- ▶ Potilaat, joilla on todettu hypoglykeeminen hyperinsulinismi ja kasvain on somatostatiinireseptorinegatiivinen, voidaan kuvata lähitulevaisuudessa uudella fluori-leimatulla ¹⁸F-GLP1-analogimerkkiaineella.
- ▶ Aiemmin runsaasti NE-kasvainten kuvantamisessa käytetyn ¹⁸F-LDOPA:n rooli on vähentynyt ja käyttö rajoittunut lähinnä feokromosytoomaan ja MTC:n PET-kuvauksiin.

aineista aiemmin käytetyin yleismerkkiaine oli ¹⁸F-LDOPA, jonka käyttö on rajoittunut viime vuosina lähinnä feokromosytoomien kuvantamiseen. Tämä toimii erityisen hyvin tietyissä geenimutaatiotyypeissä, kuten von Hippel-Lindaun taudissa sekä HIF2A-, RET-, NF1-, FH-, PHD 1/2- ja MAX-mutaatioissa (20). Tietyissä mutaatiotyypeissä (SDHx, HIF 2A ja PHD 1/2) voidaan näitä tauteja kuvantaa myös

glukoosianalogilla (¹⁸F-FDG), mikäli SST-analogi ei ole käytettävissä (20).

Tuoreen meta-analyysin mukaan feokromosytoomista ja paraganglioomista löytyy 93 % ⁶⁸Ga-SST-analogi-PET-TT:llä ja vastaavasti ¹⁸F-LDOPA PET-TT:llä 80 %, ¹⁸F-FDG PET-TT:llä 74 % ja ^{123/131}I-MIBG gammakuvauksella 38 % (21).

Keuhkojen neuroendokriiniset kasvaimet

Hyvin erilaistuneet tyypilliset ja epätyypilliset keuhkojen NE-kasvaimet eli karsinoidit ovat harvinaisia ja edustavat noin 2 % kaikista keuhkojen neoplasioista. Nämä kasvaimet pystytään usein hoitamaan kirurgisesti, ja niiden ennuste on hyvä. Kuvantamisessa käytetään keuhkojen TT:tä ja usein myös SST-analogi-PET-TT:tä hoidon eri vaiheissa. Nämä kasvaimet eivät yleensä kuvaudu ¹⁸F-FDG merkkiaineella lainkaan.

Keuhkojen aggressiivisemmat pieni- ja suurisoluiset neuroendokriiniset karsinoomat ovat tavallisempia ja edustavat viidesosaa kaikista keuhkojen syöpäkasvaimista. Näitä kuvannetaan tavallisimmin keuhkojen TT:llä, ja mikäli se on potilaan hoidon kannalta merkityksellistä ¹⁸F-FDG PET-TT:llä (22). Tauti on usein jo toteamisvaiheessa levinnyt, jolloin kuratiivisen kirurgisen hoidon mahdollisuutta ei enää ole. Taudin ennuste on huono.

TAULUKKO 3. Eurooppalaisen monikeskustutkimuksen (Beta Cure) tuloksia Turun valtakunnallisessa PET-keskuksessa kuvatuista potilaista.

Potilaat	⁶⁸ Ga-GLP-1-analogi	⁶⁸ Ga-SST-analogi	EUS	Leikkaus ¹
1	–	+	NA	x
2	+	–	+	x
3	+	+	+	x
4	diffuusi	–	–	–
5	+	–	+	x
6	+	+	NA	x
7	+	+	NA	x
8	+	+	NA	x
9	diffuusi	–	NA	–

⁶⁸Ga-GLP-1-analogi = Gallium-leimattu glukagoninkaltainen peptidi-1 analogi; ⁶⁸Ga-SST-analogi = Gallium-leimattu somatostatiinianalogi; EUS = endoskooppinen ultraääni

¹Jokaisella leikatulla potilaalla histologinen varmistus insulinoomasta

Lopuksi

PET-kuvantaminen spesifisillä merkkiaineilla on kulmakivi endokriinisten sairauksien diagnostiikassa, levinneisyyden arvioinnissa ja hoidossa. Kasvaimen histopatologinen löydös määrittää merkkiaineen valinnan. Tavallisimmin hyvin erilaistuneet NE-kasvaimet kuvataan ^{68}Ga -leimatulla SST-analogilla ja huonosti erilaistuneet taudit ^{18}F -leimatulla glukosianalogilla. Joskus NE-kasvaimien heterogeenisen luonteen takia voidaan potilaat kuvata molemmilla edellä mainituilla merkkiaineilla, joka parantaa tautitaakan, hoitovasteen ja ennusteen kokonaisarviointia. Odottelemme

lähitulevaisuudessa pidemmällä puoliintumisajalla leimattua SST-analogia, joka mahdollistaa PET-menettelyn laajemman käytön eri keskuksissa tässä tautiryhmässä. Näistä lupaavimpia tällä hetkellä ovat ^{64}Cu -DOTA-TATE (23) ja ^{18}F -SiFAlin-TATE-PET (24). Tulevaisuudessa myös positronisäteilijöillä leimatut somatostatiinireseptoriagonistit voivat saavuttaa suosiota, koska niillä on selkeästi vähäisempi maksan fysiologinen tausta-aktiivisuus kuin somatostatiinianalogeilla. Tämä voi parantaa maksaetäpesäkkeiden diagnostiikkaa (25). ■

SAILA KAUKHANEN, dosentti, vatsaelinkirurgian erikoislääkäri

Vatsaelinkirurgian ja urologian klinikka, TYKS

MARKO SEPPÄNEN, dosentti, kliinisen fysiologian ja isotooppi lääketieteen erikoislääkäri

Kliininen fysiologia, isotooppiosasto ja PET-keskus, TYKS

PIRJO NUUTILA, professori, endokrinologian ylilääkäri

PET-keskus, Turun yliopisto, endokrinologinen vastuualue, medisiininen toimialue, TYKS

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJA

Juhani Knuuti

VASTUUTOIMITTAJA

Helka Parviainen

SIDONNAISUUDET

Saila Kauhanen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Roche, Ipsen, Novartis, Suomen Vatsaradiologiyhdistys, Suomen Gastroenterologiyhdistys, Suomen Gynekologiyhdistys), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Ipsen, Novartis, Mylan, Medtronic, Johnson & Johnson), muut sidonnaisuudet (Gastroenterologiyhdistyksen hallituksen jäsen)

Marko Seppänen: Luento-/asiantuntijapalkkio (GE, Herantis Pharma Oyj, muut sidonnaisuudet (Irad Molecular Imaging)

Pirjo Nuutila: Apuraha (Astra-Zeneca, tutkimusrahoitussopimus), luento-/asiantuntijapalkkio (Suomen MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Suomen MSD, Astra-Zeneca)

SUMMARY

PET imaging in endocrine disorders

Neuroendocrine tumors (NETs) represent a rare group of benign or malignant tumors. Somatostatin receptor (SSTR) PET-CT imaging (^{68}Ga -DOTA NOC, TOC or TATE) has a key role with high sensitivity and specificity in diagnosing, localizing, staging, restaging and therapy response of primary and metastatic or multifocal disease. More aggressive NETs are usually successfully imaged with ^{18}F -labelled fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG). In the near future new radiopharmaceutical will be available for NET-PET imaging like ^{18}F -labelled exendin (GLP-1 receptor agonist) for insulinoma detection and ^{64}Cu -DOTATE for commercial production with wide range of delivery for PET Centres not having their own 68 -Gallium generator in-house. The use of ^{18}F -LDOPE has declined and is restricted to image pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma.

KIRJALLISUUTTA

1. Binderup T, Knigge U, Loft A. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumor. *Clin Cancer Res* 2010;16:978–85.
2. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D. Neuroendocrine gastroentero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23:24–30.
3. Singh S, Poon R, Wong R. 68Ga PET imaging in patient with neuroendocrine tumors – a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2018;43:802–10.
4. Menda Y, O’Dorisio T, Howe J. Localization of unknown primary site with ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in patients with metastatic neuroendocrine tumor. *J Nucl Med* 2017;58:1054–7.
5. Cherk M, Kong G, Hick R. Changes in biodistribution on ⁶⁸Ga-DOTA-Octreotate PET/CT after long acting somatostatin analogue therapy in neuroendocrine tumour patients may result in pseudoprogession. *Cancer Imaging* 2018;18:3–11.
6. Howe J, Cardona K, Fraker D. The surgical management of small bowel neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2017;46:715–31.
7. Majala S, Seppänen H, Kemppainen J. Prediction of the aggressiveness of non-functional pancreatic neuroendocrine tumors based on the dual-tracer PET/CT. *EJNMMI Research* 2019;9:116–28.
8. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, ym. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005;35:249–54.
9. Brom M, Oyen WJ, Joosten L, ym. ⁶⁸Ga-labelled exendin-3, a new agent for the detection of insulinomas with PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1345–55.
10. Wild D, Macke H, Christ E, ym. Glucagon-like peptide 1 -receptor scans to localize occult insulinomas. *N Engl J Med* 2008; 359:766–8.
11. Brom M, Woliner-van der Weg W, Joosten L, ym. Non-invasive quantification of the beta cell mass by SPECT with (1)(1)(1) In-labelled exendin. *Diabetologia* 2014; 57:950–9.
12. Christ E, Wild D, Forrer F, ym. Glucagon-like peptide 1 -receptor imaging for localization of insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4398–405.
13. Pattou F, Kerr-Conte J, Wild D. GLP-1-receptor scanning for imaging of human beta cells transplanted in muscle. *N Engl J Med* 2010;363:1289–90.
14. Antwi K, Fani M, Haye T. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for localization of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:2318–27.
15. Mikkola K, Yim CB, Lehtiniemi P. Low kidney uptake of GLP-1R-targeting, beta cell specific PET tracer, ¹⁸F-labeled exendin-4 analog shows promise for clinical imaging. *EJNMMI Res* 2016;6:91.
16. Kauhanen S, Seppänen M, Minn H. Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (¹⁸F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or B-cell hyperplasia in adult patients. *J Clin Endocrinology Metabolism* 2007;92:1237–44.
17. Imperiale A, Sebag F, Vix M. ¹⁸F-FDOPA PET/CT imaging of insulinoma revisited. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:409–18.
18. Kushchayev SV, Kushchayeva YS, Tella SH, ym. Medullary thyroid carcinoma: an update in imaging. *J Thyroid Res* 2019;7: 1893047.
19. Kauhanen S, Schalin-Jääntti C, Seppänen. Complementary roles of ¹⁸F-DOPA PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in medullary thyroid cancer. *J Nucl Med* 2011;52:1855–63.
20. Taieb D, Abhishek Jha Treglia G. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocr Relat Cancer* 2019;26:R627–52.
21. Han S, Suh CH, Woo S. Performance of ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor-targeting peptide PET in detection of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med* 2019;60:369–76.
22. Caplin ME, Baudin E, Ferola P. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015;26:1604–20.
23. Johnbeck C, Knigge U, Loft A. Head-to-head comparison of ⁶⁴CU-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT: a prospective study of 59 patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2017;58:451–7.
24. Ilhan H, Lindner S, Todica A. Biodistribution and first clinical results of ¹⁸F-SiFALIN-TATE PET: a novel ¹⁸F-labeled somatostatin analog for imaging of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:870–80.
25. Nicolas GP, Morgenstern A, Schottelius M. New developments in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2018;59: 915–21.