

Το ^{111}In διαθυλενο-τριαμινο-πενταοξικό οξύ φαινυλ-πεντειρεοτίδη – octreoscan στη διάγνωση των νευροενδοκρινικών γαστρο-εντερο-παγκρεατικών όγκων. Σύγκριση με την υπολογιστική τομογραφία.

Γερασίμου Γεώργιος¹,
Αγγελουπούλου Θεοδώρα¹,
Παπαναστασίου Εμμανουήλ¹,
Κονιδάρη-Δεδούση Ελένη¹,
Λιάρος Γεώργιος¹,
Προυσαλίδης Ιωάννης²,
Ψαρράκος Κυριάκος¹,
Σιούντας Αναστάσιος¹,
Μολυβδά Ελισάβετ¹,
Γκοτσαράνη-Ψαρράκου
Άννα¹

1. Β' Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής ΑΠΘ και
2. Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική ΑΠΘ

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης.

☆☆☆

Λέξεις ευρετηρίου: Ραδιενεργό οκτρεοτίδιο – Νευροενδοκρινικοί όγκοι – Όγκοι πεπτικού συστήματος

Διεύθυνση αλληλογραφίας:

Γερασίμου Γεώργιος
Αναπληρωτής Διευθυντής Πυρηνικής Ιατρικής
Β' Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής
Π.Γ.Ν. ΑΧΕΠΑ
Στ Κυριακίδη 1
Θεσσαλονίκη 541 24
Τηλ: 2310 993136
E-mail:
george_gerasimou@yahoo.gr

Υποβλήθηκε:

15 Απριλίου 2007

Εγκρίθηκε τροποποιημένη:

10 Αυγούστου 2007

Περίληψη

Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι (NEO) του γαστρο-εντερο-παγκρεατικού συστήματος (ΓΕΠΣ), αποτελούν μία όχι συχνή κλινική οντότητα και πιστεύεται ότι προέρχονται από τα ενδοκρινικά κύτταρα της γαστρεντερικής οδού. Οι όγκοι αυτοί περιέχουν σε μεγάλο ποσοστό υπότυπους υποδοχέων σωματοστατίνης, οι οποίοι μπορούν να ανιχνευθούν με μοριακή απεικόνιση με ^{111}In διαθυλενο τριάμινο πενταοξικό οξύ – πεντατρεοτίδιο (^{111}In -DTPA-ΠΤΤ). Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμηθεί η χρησιμότητα της ραδιοϊσοτοπικής αυτής εξέτασης στη διάγνωση των NEO του ΓΕΠΣ, σε σύγκριση με την εξέταση της υπολογιστικής τομογραφίας-computerized tomography (CT).

Μελετήθηκαν 35 ασθενείς (17 άνδρες και 18 γυναίκες, μέσης ηλικίας $57,9 \pm 7,6$ έτη) με κλινική υποψία NEO του ΓΕΠΣ. Με βάση τις αρχικές παρακλινικές εξετάσεις και με την κλινική εκτίμηση, η διάγνωση εισαγωγής που τέθηκε σε κάθε περίπτωση ήταν καρκινοειδές του εντέρου σε 24 από τους ασθενείς, καρκινοειδές του ορθού σε 2 από τους ασθενείς, αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος σε 2 από τους ασθενείς, ινσουλίνωμα (2 ασθενείς), γαστρίνωμα (3 ασθενείς) και τέλος ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (2 ασθενείς). Η ραδιοουκλιδική ως άνω μελέτη με το επισημασμένο οκτρεοτίδιο, ελάμβανε χώρα 4 και 24 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 185 MBq του ραδιοφαρμάκου ^{111}In -DTPA-ΠΤΤ. Τα κριτήρια τα οποία χρησιμοποιούνταν για την τελική επίκριση της μοριακής απεικόνισης με την τομογραφική κάμερα εκπομπής μονήρους φωτονίου – single photon emission tomography (SPET), αφορούσαν την παθολογικά αυξημένη ή μη καθήλωση του ραδιοφαρμάκου σε περιοχές που προσδιορίζονταν με την αξονική τομογραφία – computerized tomography (CT). Η ακτινογραφία θώρακος, η υπερηχογραφική μελέτη, ευρήματα από τη χειρουργική επέμβαση ή/και τη βιοψία συνέβαλαν στη διάγνωση της πάθησης των ασθενών μας. Τα ευρήματα σε 19 από τους ασθενείς μας τόσο από τη CT κοιλίας, όσο και από τη μελέτη SPET, ήταν φυσιολογικά. Τα ευρήματα αφορούσαν 14 ασθενείς με διάγνωση καρκινοειδές του εντέρου, 1 με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, 2 με γαστρίνωμα και 2 με ινσουλίνωμα. Οι ασθενείς αυτοί θεωρήθηκαν σαν ελεύθεροι δευτερογενών εντοπίσεων, κάτι που επιβεβαιώθηκε και στον επανέλεγχό τους. Σε ό,τι αφορά τη δυσαρμονία ευρημάτων από CT και μοριακής απεικόνισης το ^{111}In -DTPA-ΠΤΤ σε 4 από τους ασθενείς με υποψία καρκινοειδούς του εντέρου, η τελική διάγνωση ήταν διαφορετική. Βάσει των ευρημάτων της παρούσας μελέτης, η ευαισθησία της ραδιοουκλιδικής μεθόδου, ανέρχεται σε 93,8% και η ειδικότητα σε 86,9%. Συμπερασματικά, η μοριακή μελέτη SPET των ασθενών με NEO του ΓΕΠΣ, προσφέρει χρήσιμες διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες στους θεράποντες ιατρούς, σε ό,τι αφορά ασθενείς με υποψία NEO του ΓΕΠΣ καθορίζοντας ενδεχόμενα και τη θεραπευτική στρατηγική τους.

Hell J Nucl Med 2007; 10(3): 209-214 • Abstracted online: 19 December 2007

Εισαγωγή

Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι (NEO) του γαστρο-εντερο-παγκρεατικού συστήματος (ΓΕΠΣ), αποτελούν μία όχι συχνή κλινική οντότητα. Θεωρείται ότι οι όγκοι αυτοί προέρχονται από τα ενδοκρινικά κύτταρα της γαστρεντερικής οδού [1]. Ο προσδιορισμός της θέσης του πρωτοπαθούς όγκου, της έκτασης και των δευτερογενών εντοπίσεων αυτού, ενέχει μεγάλη και αυξανόμενη κλινική σημασία [2]. Οι όγκοι αυτοί είναι πολλές φορές δύσκολο να εντοπιστούν [3]. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν την ευαισθησία και την ειδικότητα της υπολογιστικής τομογραφίας (CT) και της μελέτης του μαγνητικού συντονισμού (ΜΣ) στην εκτίμηση των ασθενών με NEO του ΓΕΠΣ. Οι ανωτέρω εξεταστικές μέθοδοι όμως και κυρίως η πρώτη, φαίνεται να έχουν μικρή χρησιμότητα στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών, διότι αποτελούν ανατομικές και όχι μοριακές μεθόδους απεικόνισης [4, 5]. Οι περισσότεροι NEO του ΓΕΠΣ περιέχουν υψηλή πυκνότητα υποδοχέων της σωματοστατίνης [6]. Η εισαγωγή στην κλινική πράξη του επισημασμένου με ^{111}In διαθυλενο-τριαμινο-πενταοξικού οξέος πεντατρεοτίδιου (^{111}In -DTPA-ΠΤΤ), το οποίο είναι ένα επισημασμένο ανά-

λογο της σωματοστατίνης και το οποίο αποτελεί ένα από τα διαγνωστικά εργαλεία στις περιπτώσεις όγκων που εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης, έχει αποδειχθεί χρήσιμο στην προσέγγιση των ασθενών με υποψία ΝΕΟ του ΓΕΠΣ [7]. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρονται στην ευαισθησία και ειδικότητα σε ότι αφορά στην τελική διαγνωστική προσέγγιση και στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ΓΕΠΣ [8-12]. Κάποιες από τις μελέτες αυτές έχουν σαν σκοπό την εκτίμηση της επίδρασης της μοριακής απεικόνισης με επισημασμένο ^{111}In -DTPA-ΠΤΤ στην τελική διάγνωση [7, 12], ενώ σε κάποιες άλλες η κλινική χρησιμότητα επικεντρώνεται στις περιπτώσεις γαστρινωμάτων [9, 11].

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμηθεί η χρησιμότητα της εξέτασης με ^{111}In -DTPA-ΠΤΤ, στη διάγνωση των ΝΕΟ του ΓΕΠΣ, σε σύγκριση με την εξέταση CT.

Υλικό και μέθοδοι

Στο Β' Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του ΑΠΘ του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης εξετάστηκαν 35 ασθενείς (17 άνδρες και 18 γυναίκες, μέσης ηλικίας $57,9 \pm 7,6$ έτη) με κλινική υποψία ΝΕΟ του ΓΕΠΣ. Οι ασθενείς προσήλθαν στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου με κλινική εικόνα διαρροϊκών κενώσεων, καταβολής δυνάμεων και απώλειας βάρους, αισθήματος ζάλης και κεφαλαλγίας και τέλος λιποθυμικών επεισοδίων. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο και οι εξετάσεις οι οποίες έγιναν σε αυτούς, *in vitro* και *in vivo*, παρατίθενται στον Πίνακα I.

Με βάση τις αρχικές παρακλινικές εξετάσεις και με την κλινική εκτίμηση, η διάγνωση εισαγωγής που τέθηκε σε κάθε περίπτωση, είχε ως εξής: α) καρκινοειδές του εντέρου σε 24 από τους ασθενείς, β) καρκινοειδές του ορθού σε 2 από τους ασθενείς, γ) αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος σε 2 από τους ασθενείς, δ) ινσουλίνωμα σε 2 από τους ασθενείς, ε) γαστρίνωμα σε 3 από τους ασθενείς και στ) ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε 2 από τους ασθενείς.

Η μελέτη με το ^{111}In -DTPA-ΠΤΤ ελάμβανε χώρα 4h και 24h μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 185 MBq του ραδιοφαρμάκου. Μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, κάθε εξεταζόμενος ενυδατωνόταν επαρκώς και στις 4h τοποθετούνταν σε ύπια θέση στο εξεταστικό κρεβάτι της τομογραφικής γ-κάμερα, τύπου ADAC της εταιρείας Philips, USA, με κατευθυντήρα μέσω ενεργειών και γενικού σκοπού (MEGP), με τις

φωτοκορυφές του ^{111}In προσαρμοσμένες στα 173 και 247 keV [13]. Αρχικά ελάμβανε χώρα ολοσωματική απεικόνιση σε πρόσθιο και οπίσθιο επίπεδο και κατόπιν τομογραφική μελέτη στο επίπεδο της κοιλιάς. Λαμβάνονταν 64 προβολές των 30 sec κάθε μια με πίνακα λήψης 64x64 εικονοστοιχείων (pixels) και παράγοντα μεγέθυνση zoom factor, 1,2. Μετά το πέρας της μελέτης με την τομογραφική κάμερα μονήρους φωτονίου-single photon emission tomography (SPET), γινόταν ανασύσταση των τομογραφικών εικόνων σε 3 επίπεδα (εγκάρσιο, στεφανιαίο και κατακόρυφο), σε υπολογιστή Pegasys της ίδιας γ-κάμερα με τη χρήση φίλτρου Butterworth με συχνότητα αποκοπής (cut-off frequency) 0,50. Μετά παρέλευση 24h και αφού μία περίπου ώρα πριν την εξέταση γινόταν υποκλυσμός για καθαρισμό της ενεργότητας από το παχύ έντερο, λαμβάνονταν επίπεδες λήψεις στην κοιλιακή χώρα (πρόσθια, πρόσθια λοξή αριστερή και δεξιά και αριστερή και δεξιά πλάγια). Η εκτίμηση των ευρημάτων της μελέτης SPET, γινόταν σε αντιπαραβολή με τα αντίστοιχα ευρήματα της CT. Παθολογική στη μελέτη SPET και στις επίπεδες εικόνες θεωρείτο η πρόσληψη ραδιοφαρμάκου ανάλογη με αυτή του ήπατος.

Τα κριτήρια τα οποία χρησιμοποιούνταν για την τελική επίκριση της μοριακής απεικόνισης με το ραδιοφάρμακο, αφορούσαν την παθολογικά αυξημένη ή μη καθήλωση του ραδιοφαρμάκου σε περιοχές που προσδιορίζονταν και με την CT. Η ακτινογραφία θώρακος, η υπερηχογραφική μελέτη, τα ευρήματα από τη χειρουργική επέμβαση ή/ και τη βιοψία, συνέβαλλαν στη διάγνωση της πάθησης των ασθενών μας.

Ως αληθώς θετικές θεωρούνταν οι περιοχές που παρουσίαζαν αυξημένη καθήλωση του ραδιοφαρμάκου ^{111}In -DTPA-ΠΤΤ με τις άλλες απεικονιστικές μεθόδους. Αληθώς αρνητικές θεωρούνταν οι περιοχές που δε θεωρούνταν ύποπτες για ΝΕΟ, τόσο με τη μοριακή απεικόνιση, όσο και με τις άλλες μεθόδους. Ψευδώς θετικές θεωρούνταν οι περιοχές που παρουσίαζαν αυξημένη καθήλωση του ραδιοφαρμάκου, χωρίς η εικόνα αυτή να συμβαδίζει με απεικονιστικά ευρήματα από την CT ή χωρίς να υφίστανται ευρήματα από την τυχόν χειρουργική επέμβαση, όπως τελικά επιβεβαιώθηκε και με την παρακολούθηση του συνόλου των ασθενών για χρονικό διάστημα 6-12 μηνών. Τέλος ψευδώς αρνητικές θεωρήθηκαν οι περιοχές που δεν παρουσίαζαν παθολογικά αυξημένη καθήλωση ραδιοφαρμάκου, αλλά εντοπίζονταν με τις άλλες μεθόδους. Οι περιοχές αυτές θεωρούνταν ως αρνητικές σε ότι αφορά στην αυξημένη πυκνότητα υποδοχέων σωματοστατίνης [14].

Πίνακας I. Οι διαγνωστικές εξετάσεις των ασθενών

In vitro		In vivo	
Γενική αίματος. Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (φτ<20 mm). Ηπατικές δοκιμασίες (SGOT και SGPT με φτ: 5-40 U/ml και γGT φτ: 5-55 U/ml). Ουρία ορού (φτ: 10-50 mg/dl). Κρεατινίνη ορού (φτ: 0,5-1,3 mg/dl).	Γλυκόζη ορού (φτ: 70-120 mg/dl). Γενική ούρων CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, C-reactive protein φτ: 0-1 U/ml). AFP (α-εμβρυική πρωτεΐνη a-fetoprotein - φτ: 0-6 U/ml). CA19.9 (φτ: 0-37 U/ml). CA 50 (φτ: 0-25U/ml).	CEA (cancer embryonic antigen-καρκινοεμβρυικό αντιγόνο - φτ: 0-5 mg/ml). Γαστρίνη (φτ: 11-54 pmol/l). Ινσουλίνη (φτ: 4-25 μU/ml). Γλουκαγόνο (φτ: 25-250 pg/ml). VIP (vasoactive intestinal peptide-αγγειοδραστικό εντερικό πεπτιδίο - φτ: <50 pg/ml).	Ακτινογραφία θώρακος. Υπερηχογραφία άνω και κάτω κοιλιάς. CT θώρακος, άνω και κάτω κοιλιάς. Μελέτη με τομογραφική γ-κάμερα-single photon emission tomography με ^{111}In -DTPA-ΠΤΤ.

Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα των εξετάσεων της CT και της SPET, σε ότι αφορά τον αριθμό των ασθενών που είχαν παθολογικά και φυσιολογικά ευρήματα με αμφότερες τις μεθόδους, απεικονίζονται στον Πίνακα II.

Σε 19 από τους ασθενείς τα ευρήματα τόσο από τη CT κοιλίας, όσο και από τη μελέτη με επισημασμένο οκτρεοτίδιο ήταν φυσιολογικά. Τα ευρήματα αφορούσαν 14 ασθενείς με διάγνωση καρκινοειδούς του εντέρου, 1 με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, 2 με γαστρίνωμα και 2 με ινσουλίνωμα. Οι ασθενείς αυτοί θεωρήθηκαν σαν ελεύθεροι δευτερογενών εντοπίσεων, κάτι που επιβεβαιώθηκε και στον επανέλεγχό τους, μετά από 6-12 μήνες.

Σε ότι αφορά τη δυσαρμονία ευρημάτων από τις εξετάσεις CT και SPET, σε 3 από τους ασθενείς με υποψία καρκινοειδούς του εντέρου, η τελική διάγνωση ήταν χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (Εικ. 1). Τέλος, σε 1 ασθενή με αδενοκαρκίνωμα του ορθού και μετάσταση στο ήπαρ, η οποία απεικονίστηκε στη μελέτη με CT, δεν υπήρξε στην αντίστοιχη ηπατική περιοχή, καθήλωση του επισημασμένου οκτρεοτιδίου. Όπως προκύπτει και από τον ανωτέρω πίνακα, η ραδιονουκλιδική μελέτη ανέδειξε καθήλωση του ραδιοφαρμάκου σε τρεις ανατομικές περιοχές περισσότερες σε σύγκριση με τη CT. Αντίθετα η τελευταία ανέδειξε περιοχή στο ήπαρ η οποία δεν παρουσίασε καθήλωση ραδιοφαρμάκου, που μπορεί να αποδοθεί σε απουσία υποδοχέων σωματοστατίνης στη δευτεροπαθή εντόπιση.

Βάσει των ανατομικών και ιστοπαθολογικών ευρημάτων της παρούσας μελέτης η ευαισθησία της ραδιονουκλιδικής μεθόδου, ανέρχεται σε 93,8% και η ειδικότητα σε 86,9%.

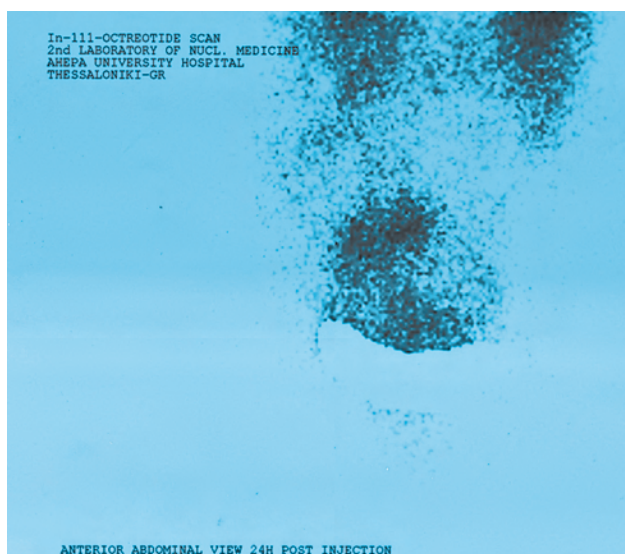
Συζήτηση

Η μοριακή απεικόνιση των υποδοχέων της σωματοστατίνης με τη σπινθηρογράφηση SPET ¹¹¹In-DTPA-ΠΤΤ σε συνδυασμό με την ανατομική απεικονιστική μέθοδο CT, προσφέρει χρήσιμες διαγνωστικές πληροφορίες στη διάγνωση των NEO που περιέχουν υπότυπους υποδοχέων της σωματοστατίνης. Η έκφραση ή μη υποδοχέων σωματοστατίνης, εμπεριέχει κλινική σημασία για τους ασθενείς, καθόσον όγκοι που δεν εκφράζουν τους ανωτέρω υποδοχείς, είναι χαμηλής διαφοροποίησης, μεγάλης επιθετικότητας και φτωχής γενικά πρόγνωσης [15]. Εφόσον η σπινθηρογράφηση δείξει αυξημένη καθήλωση του ραδιοφαρμάκου στις περιοχές ενδιαφέροντος ή και σε δευτερογενείς εντοπίσεις όπως αυτές αναδεικνύονται με τις ανατομικές απεικονιστικές μεθόδους (Εικ. 2), τίθεται σαν θεραπευτικό ενδεχόμενο η θεραπευτική χορήγηση του ίδιου με το διαγνωστικό ραδιοφάρμακο, επισημασμένου με ειδικά ραδιονουκλιδία τα οποία εκπέμπουν β-σωματίδια, ηλεκτρόνια από εσωτερική μετατροπή ή ηλεκτρόνια Auger [13, 16]. Στην ελληνική βιβλιογραφία δεν κατέστη δυνατό να ανευρεθεί ανάλογη εργασία.

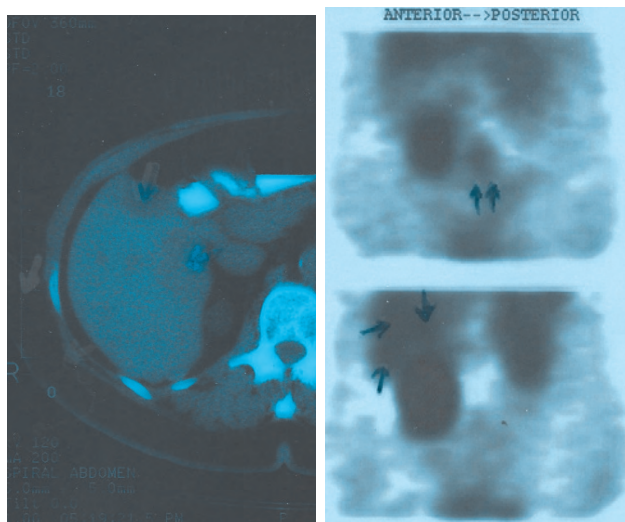
Έχει αναφερθεί μεγάλος αριθμός όγκων που παρουσιά-

Πίνακας II. Αποτελέσματα των εξετάσεων CT και SPET/CT

Αρχική Διάγνωση	Αριθμός ασθενών	Octreoscan φυσ/κό	Octreoscan παθ/κό	CT φυσ/κή	CT παθ/κή
Καρκινοειδές του εντέρου	24	14	10	17	7
Καρκινοειδές του ορθού	2	1	1	0	2
Αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος	2	1	1	2	0
Γαστρίνωμα	3	2	1	2	1
Ινσουλίνωμα	2	2	0	2	0
Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα	2	0	2	0	2
Ολικός αριθμός	35	20	15	23	12



Εικόνα 1. Ασθενής με διαρροϊκό σύνδρομο και υποψία καρκινοειδούς του εντέρου: συγκέντρωση του ραδιενεργού οκτρεοτιδίου, στην περιοχή του τελικού ειλεού. Τελική διάγνωση: φλεγμονώδης νόσος του ειλεού (νόσος του Cröhn).



Εικόνα 2. Ασθενής με καρκινοειδές στο εγκάρσιο κόλον (διπλό βέλος στη ραδιοϊσοτοπική μελέτη) και ηπατικές μεταστάσεις (μονά βέλη στη CT και ραδιοϊσοτοπική μελέτη-εικόνα συμβατή με αυξημένη περιοχικά δραστηριότητα υποδοχέων σωματοστατίνης και δευτερογενείς εντοπίσεις από νευροενδοκρινική νεοπλασία).

ζουν συνδέσεις με υποδοχείς σωματοστατίνης σε πρωτοπαθείς ΝΕΟ και στις δευτερογενείς τους εντοπίσεις. Σε μια μελέτη που περιελάμβανε 16 συνολικά Ινστιτούτα σε όλη την Ευρώπη, αναφέρεται με την ανωτέρω SPET τεχνική, ευαισθησία 80%-90% στην εντόπιση πρωτοπαθών ΝΕΟ και των μεταστάσεών τους [17]. Στην εν λόγω μελέτη διαφορές παρουσιάστηκαν στα γαστρινώματα και σε μικρότερο ποσοστό στα ινσουλινώματα.

Οι απόψεις των διαφόρων ερευνητών-συγγραφέων σχετικά με τη χρησιμότητα της μοριακής απεικόνισης SPET με ^{111}In -DTPA-ΠΤΤ σε σύγκριση με μορφολογικές απεικονιστικές μεθόδους, δίστανται σε μικρό μόνο βαθμό. Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η CT υπερέχει της μοριακής μελέτης με SPET στην απεικόνιση των ΝΕΟ, διότι δεν περιέχουν όλοι οι όγκοι υποδοχείς σωματοστατίνης [5]. Σε κάθε περίπτωση όμως, η σπινθηρογράφηση των υποδοχέων της σωματοστατίνης είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση των ασθενών στους οποίους έχει γίνει χειρουργική εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας και για την παρακολούθηση και εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε περίπτωση χορήγησης συστηματικής θεραπείας. Στη δική μας μελέτη σε ένα ασθενή με καρκίνωμα του ορθού και ηπατικές μεταστάσεις ορατές στη CT άνω κοιλίας, η αντίστοιχη μοριακή απεικόνιση με την SPET μέθοδο δεν έδειξε παθολογική καθήλωση στο ήπαρ στην αντίστοιχη με τη CT περιοχή, αποδιδόμενη σε έλλειψη αυξημένης περιοχικά δραστηριότητας των υποδοχέων της σωματοστατίνης, και συγκεκριμένα των υπότυπων 2 και 5 και σε μικρότερο βαθμό του υπότυπου 3, οι οποίοι και επισημαίνονται με το ανωτέρω ραδιοφάρμακο [18].

Ο συνδυασμός ανατομικών απεικονιστικών μεθόδων με τη μοριακή απεικόνιση είναι απαραίτητος σύμφωνα με κάποιους μελετητές [19], οι οποίοι υποστηρίζουν την υψηλή ευαισθησία της μοριακής απεικόνισης με ^{111}In -DTPA-ΠΤΤ, επισημαίνουν όμως και τη χαμηλή ειδικότητα της μεθόδου και θεωρούν ότι ο συνδυασμός των ανωτέρω είναι μεγάλης κλινικής σημασίας για την ορθή ανατομική εντόπιση εστιών με παθολογική πρόσληψη του ως άνω ραδιοφαρμάκου, απεικόνιση περιοχών που παρουσιάζουν φυσιολογικά πρόσληψη ραδιοφαρμάκου, την αποφυγή ψευδώς θετικών ευρημάτων απότοκων άλλων παθήσεων τελείως διαφορετικών από ΝΕΟ του πεπτικού που προσομοιάζουν στην κλινική εικόνα αλλά και για την καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια [19]. Στη δική μας μελέτη αναφέρεται ψευδώς θετική καθήλωση του ραδιοφαρμάκου στο ύψος του τελικού ειλεού σε ασθενή με διαρροϊκό σύνδρομο, που διεγνώσθη αρχικά σαν καρκινοειδές εντέρου και η τελική διάγνωση ήταν τελική ειλείτις. Επιπλέον, σε άλλη ασθενή παρατηρήθηκε πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στη χοληδόχο κύστη, γεγονός που αρχικά έθεσε την υπόνοια δευτερογενούς ηπατικής εντόπισης. Όπως και στη βιβλιογραφία αναφέρεται, συγκέντρωση ραδιοφαρμάκου στη χοληδόχο κύστη, μπορεί να διαλάβει και να διαγνωστεί ψευδώς σαν δευτεροπαθής εντόπιση [13]. Η εξέταση με υπερήχους και CT της περιοχής, ανέδειξε διάταση της χοληδόχου κύστης, που είχε σαν αποτέλεσμα την κατακράτηση του ραδιοφαρμάκου. Άλλοι συγγραφείς τονίζουν την υψηλή ευαισθησία της μοριακής απεικόνισης με octreoscan στην εντόπιση των μεταστάσεων από γασ-

τρίνωμα (94%), σε σύγκριση με το 56% της CT [20]. Σε δημοσιευμένη εργασία η οποία αναφέρεται σε ασθενείς με ΝΕΟ του πεπτικού σωλήνα, αναφέρεται ότι η μελέτη με ^{111}In -DTPA-ΠΤΤ, υπερτερεί της CT και των υπερήχων στο 34% των περιπτώσεων, είναι ίσης αξίας στο 52% και υποδεέστερη στο 14% [21]. Άλλη μελέτη αναφέρει θετικά σπινθηρογραφικά SPET ευρήματα σε 32 από 36 ασθενείς με ΝΕΟ του γαστρεντερικού συστήματος και επιπλέον, ότι σε 9 από τους ασθενείς, περιοχές που δεν αποκαλύφθηκαν με μορφολογικές μεθόδους, ήταν ανιχνεύσιμες με μοριακή απεικόνιση με ^{111}In -DTPA-ΠΤΤ [22]. Άλλοι συγγραφείς, διαπίστωσαν ευαισθησία 89% για την SPET μελέτη για ηπατικές μεταστάσεις από ΝΕΟ του γαστρεντερικού σωλήνα, έναντι 81% της CT [23]. Επιπλέον, αναφέρουν ότι στο 23% των ασθενών, περιοχές που ανευρέθησαν με την SPET μελέτη, δεν απεικονίστηκαν με άλλες μεθόδους, ενώ στο 26% των ασθενών, η θεραπευτική προσέγγιση τροποποιήθηκε μετά από τη μελέτη με ραδιοενεργό οκτρεοτίδιο. Οι ίδιοι συγγραφείς σε άλλη δημοσίευση αναφέρουν ευαισθησία της ραδιοϊσοτοπικής μελέτης στην εντόπιση πρωτοπαθών ΝΕΟ 62% έναντι 43% της CT και 36% της εξέτασης με υπερήχους, 90% στην εντόπιση ηπατικών μεταστάσεων έναντι 78% της CT και 88% της εξέτασης με υπερήχους και τέλος 90% στην εντόπιση εξωηπατικών μεταστάσεων στους μαλακούς ιστούς έναντι 66% της CT και 47% της εξέτασης με υπερήχους [24]. Άλλοι συγγραφείς θεωρούν τη μοριακή μελέτη απαραίτητη για την παρακολούθηση και θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με γαστρεντερικούς ΝΕΟ, προκειμένου να εντοπιστεί η πρωτοπαθής εστία, να γίνει σταδιοποίηση της νόσου και εντοπισμός μεταστατικών εστιών και τέλος να προσδιοριστεί η ενεργότητα υποδοχέων σωματοστατίνης, προκειμένου να επιλεγεί η θεραπευτική αντιμετώπιση, είτε με χημειοθεραπεία, είτε με σταθερό ή ραδιοενεργό οκτρεοτίδιο [25]. Άλλη μελέτη με κάμερα εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και με ραδιοφάρμακο το γάλλιο-68 tetra aza cyclo dodechane, tetra acetic acid (^{68}Ga -DOTA)-Tyr3-octreotide, αναφέρει μεγαλύτερο βαθμό ανάδειξης δευτερογενών εντοπίσεων σε σύγκριση με τη συμβατική μελέτη με ραδιοενεργό οκτρεοτίδιο και με την αξονική τομογραφία, με σημαντική κλινική επίδραση σε μεγάλο αριθμό ασθενών [26]. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην αδιαμφισβήτητη υψηλότερη διακριτική ικανότητα της PET κάμερας.

Ενδιαφέροντα είναι επίσης τα αποτελέσματα της μελέτης 253 ασθενών με ΝΕΟ που εξετάστηκαν με επισημασμένο οκτρεοτίδιο, και διαιρέθηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με το αν η διάγνωση τέθηκε με οπτική μόνο ή και με ποσοτική ανάλυση. Η ευαισθησία της μελέτης και στις δύο ομάδες ήταν υψηλή (96%), ενώ η ειδικότητα βελτιωνόταν με την ποσοτική ανάλυση (88% έναντι 76% της ομάδας που η διάγνωση τέθηκε μόνο με δεδομένα της οπτικής εντύπωσης και μόνο) [12]. Σε δύο άλλες μελέτες, υποστηρίζεται ότι η εξέταση με ^{111}In -DTPA-ΠΤΤ πρέπει να είναι η πρώτη εξέταση επιλογής σε περιπτώσεις ΝΕΟ του πεπτικού σωλήνα, καθόσον υπερτερεί σε ευαισθησία της CT, ενώ μπορεί να δώσει προγνωστικές πληροφορίες και θεραπευτικές κατευθύνσεις στους κλινικούς ιατρούς [27, 28].

Τέλος, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η μοριακή απεικόνιση με ^{111}In -DTPA-ΠΤΤ, σε ασθενείς με νευροενδοκρινικούς όγκους

του πεπτικού συστήματος, όταν γίνεται με μέθοδο SPET παρουσιάζει υψηλότερη ευαισθησία (89,6%) έναντι των συμβατικών απεικονιστικών μεθόδων (72,6%). Η μελέτη SPET τροποποίησε την κατηγοριοποίηση και θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών στο 18,7% των περιπτώσεων, ενώ ο συνδυασμός SPET και συμβατικών απεικονιστικών μεθόδων, πέτυχε 100% διαγνωστική ακρίβεια και κατηγοριοποίησε ορθά όλους τους ασθενείς [29]. **Συμπερασματικά**, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η μοριακή απεικόνιση με το ^{111}In -DTPA-ΠΤΤ των ασθενών με ΝΕΟ του γαστρεντερικού συστήματος, προσφέρει χρήσιμες διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες στους θεράποντες ιατρούς, καθορίζοντας ενδεχόμενα και τη θεραπευτική στρατηγική για τους ασθενείς αυτούς.

Βιβλιογραφία

- Chiti A, van Graafeiland BJ, Savelli G et al. Imaging of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours using radiolabelled somatostatin analogues. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: S190-194.
- Jensen RT, Gibril F, Termanini B. Definition of the role of somatostatin receptor scintigraphy in gastrointestinal neuroendocrine tumor localization. *Yale J Biol Med* 1997; 70: 481-500.
- Schrebul H, Bader M, Fett U et al. Somatostatin-receptor imaging of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gastroenterology* 1993; 105: 1705-1709.
- Gotthardt M, Dirkmorfeld LM, Wied MU et al. Influence of somatostatin receptor scintigraphy and CT/MRI on the clinical management of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors: an analysis of 188 patients. *Digestion* 2003; 68: 80-85.
- Ichijo T, Ishikawa M, Shimajo M et al. Role of ^{111}In -DTPA-pentetreotide scintigraphy in accurate diagnosis of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 473-478.
- McCarthy KE, Woltering EA, Espenan GD et al. In situ radiotherapy with ^{111}In -pentetreotide: initial observations and future directions. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: 94-102.
- Jamar F, Fiasse R, Leners N, Pawels S. Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management. *J Nucl Med* 1995; 36: 542-549.
- Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 1997; 38: 853-858.
- Termanini B, Gibril F, Reynolds JK et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology* 1997; 112: 335-347.
- Chiti A, Briganti V, Fanti S et al. Results and potential of somatostatin receptor imaging in gastroenteropancreatic tumors. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 42-49.
- McCown JS, Gordon L, Uflacker RP. ^{111}In -pentetreotide. Superior imaging agent for gastrinomas. *Clin Nucl Med* 2000; 20: 896-898.
- Chiti A, Spinelli A, Bombardieri E. The scintigraphy of somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Radiol Med (Torino)* 1997; 94: 362-370.
- Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Somatostatin Receptor Scintigraphy with In-111-Pentetreotide, version 1: *Society of Nuclear Medicine Procedure* 2002; 147-151.
- Octreoscan (^{111}In -Pentetreotide); Product Monograph, *Mallinckrodt Medical Inc* 2006; 9-19.
- Krenning EP, Valkema R, Kwekkeboom DJ et al. Molecular imaging as in vivo molecular pathology for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: implications for follow-up after therapy. *J Nucl Med* 1999; 46 Suppl 1: 76S-82S.
- Kwekkeboom DJ, Krenning EP, de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy *J Nucl Med* 2000; 41: 1704-1713.
- Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei Hy et al. Somatostatin receptor scintigraphy in carcinoids, gastrinomas and Cushing's syndrome. *Digestion* 1994; 55 Suppl 3: 54-59.
- de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *J Endocrinol Invest* 1998; (11 Suppl): 132-136.
- Saga T, Shimatsu A, Koizumi K et al. Morphological imaging in the localization of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors found by somatostatin receptor scintigraphy. *Acta Radiol* 1998; 46: 227-232.
- Schirmer WJ, Melvin WS, Rush RM et al. Indium-111-pentetreotide scanning versus conventional imaging techniques for the localization of gastrinoma. *Surgery* 1999; 118: 1105-1114.
- Joseph K, Stap J, Reinecke J et al. Receptor scintigraphy with ^{111}In -pentetreotide for endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Horm Metab Res Suppl* 1993; 27: 28-35.
- Nauck C, Ivancevic V, Emrich D, Creutzfeldt W. ^{111}In -pentetreotide (somatostatin analogue) scintigraphy as an imaging procedure for endocrine gastro-entero-pancreatic tumors. *J Gastroenterol* 1994; 32: 323-327.
- Chiti A, van Graafeiland BJ, Savelli G et al. Imaging of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours using radiolabelled somatostatin analogues. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 Suppl 2: S190-194.
- Chiti A, Fanti S, Savelli G et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1396-1403.
- Krausz Y, Bar-Ziv J, de Jong RB et al. Somatostatin-receptor scintigraphy in the management of gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 66-70.
- Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D et al. DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007 48:508-518.
- Mateos Fernandez J, Pons Pons F, Fuster Pelfort D et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *J Endocrinol Invest* 2005; 28, 11 Suppl:132-136.
- Schilazzi O, Spanu A, Scopinaro F et al. Somatostatin receptor scintigraphy with ^{111}In -pentetreotide in non-functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Intern J of Oncology* 2003; 23: 1687-1695.
- Schillaci O, Corleto VD, Annibale B et al. Single photon emission computed tomography procedure improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in gastro-entero pancreatic tumors. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 Suppl 2: S186-189. ✦

Research Article

Indium-111-DTPA-phenyl-pentetreotide somatostatin receptors' scintigraphy in the evaluation of patients with suspected gastro-entero-pancreatic tumors. Comparison with computerized tomography

Georgios P. Gerasimou, Theodora Aggelopoulou, Emmanuel Papanastasiou, Eleni Konidari-Dedousi, Georgios Liaros, Ioannis Prousalidis, Kyriakos Psarrakos, Anastasios Siountas, Elisavet Molybda, Anna Gotzamani-Psarrakou

Abstract

Gastro-entero-pancreatic tumors (GEP) contain, in their majority, somatostatin receptors. In-111- DTPA-phenyl-pentetreotide has been proved to have high affinity for somatostatin receptors subtypes 2, 3 and 5. The aim of the present study was to evaluate the

utility of ^{111}In -DTPA-O somatostatin receptors' scintigraphy (SRS) in the diagnosis of suspected GEP. Thirty-five consecutive patients (17 males and 18 females-mean age 57.9 ± 7.6) with GEP as a possible diagnosis were enrolled in the study. The primary diagnosis was diarrheic syndrome susceptible of intestinal carcinoid tumor (24 patients), carcinoid of the rectum (2 patients), adenocarcinoma of the pancreas (2 patients), insulinoma (2 patients), gastrinoma (3 patients) and hepatocellular carcinoma (2 patients). All patients were submitted to computerized tomography (CT) of the thorax and the abdomen and pentetreotide SRS was performed 4 h (total body and SPET acquisition) and 24 h (planar views), post iv injection of 185 MBq of the radiolabeled compound. *Results* showed: Four of the patients were false positive diagnosed as having inflammatory intestinal disease and gallbladder dilatation. At the time of the evaluation, 14 of the remaining patients were free of disease, concerning secondary involvement. In these cases, CT and SRS studies matched each other, with no pathological lesions and no abnormal accumulation of the radiopharmaceutical respectively. Concerning pathological cases, only one SRS study in a patient with rectum carcinoid was normal, with liver lesions in the CT study. These lesions were considered as subtypes 2, 3 and 5 somatostatin

receptors negative. SRS revealed three lesions more than CT. According to these results, sensitivity of SRS study was 93.8% and specificity 86.9%. The authors believe that molecular imaging of somatostatin receptors, is a sensitive method for the evaluation of patients with GEP tumors. However, in cases of intestinal disease, we should be aware of false positive results due to inflammatory processes and the presence of lymphocyte infiltration.

Hell J Nucl Med 2007; 10(3): 209-214

Keywords: In-DTPA-phenyl-pentetreotide – Somatostatin receptors' scintigraphy – Gastro-entero – Pancreatic tumors – SPET scan – CT scan

Correspondence address:

George P Gerasimou MD
Associate Director Nuclear Medicine
2nd Laboratory of Nuclear Medicine-AHEPA University Hospital
Thessaloniki 546 36, Makedonia- Greece
Tel +302310-993136, Mob +306944-661122
Email: george_gerasimou@yahoo.gr

