

SOMATOSTATIN-RECEPTORER

Ny väg till diagnos och terapi av neuroendokrina tumörer

Förekomsten av somatostatinerceptorer på neuroendokrina tumörceller ger unika möjligheter att utreda och behandla dessa tumörformer. Detaljerade studier av ¹¹¹In-oktreotid (en somatostatinanalog) på patienter och tumörceller in vitro har visat kraftigt tumörupptag och lång retentionstid med tecken på intracellulär deponering av radionukliden.

Dessa fynd kan ge förutsättningar för strålterapi via somatostatinerceptorer efter noggrann karakterisering av den enskilda patientens tumör. Det är sannolikt att principen kan appliceras även på andra tumörformer såsom bröstcancer, prostatacancer och pankreas-cancer.

Långverkande somatostatinanaloger utnyttjas idag för att minska hormonöverproduktionen vid invalidiserande symtom. Specifika analoger med anti-proliferativ effekt eller med riktad verkan på enskilda receptorsubtyper kommer att kunna ge förutsättningar för individualiserad terapi. Radionuklidmärkta somatostatinanaloger kan användas för skintigrafisk tumörlokalisering, med hög specificitet och sensitivitet, och för intraoperativ skintillationsdetektion.

Utvecklingen har nått längst för diagnostik och terapi med hjälp av somatostatinerceptorer, men mycket talar för möjligheten att utnyttja även andra peptidreceptorer (bland annat tillväxthormonreceptorer), enligt de principer som beskrivs här.

Somatostatin och dess receptorer

Kruhlich och medarbetare identifierade 1968 en substans från hypotalamus, som hämmade insöndringen av tillväxthormon [1]. Följande år fann Hellman och Lernmark en faktor i pankreasöar som minskade insulininsöndringen [2]. Hämmningen av såväl

tillväxthormon som insulin visade sig vara medierad av ett peptidhormon, som tycktes ha en generell hämmande effekt på hormoninsöndring. Den hämmande effekten på insöndring av tillväxthormon beskrevs först, därför benämndes peptiden somatostatin (SS) [3] eller »somatotropin release inhibiting factor» (SRIF).

Somatostatin förekommer i många organsystem och har en viktig funktion i regleringen av såväl endokrin som exokrin sekretion [4, 5]. I mag-tarmkanalen är somatostatin lokaliserat till endokrina D-celler och neuron. Hos mänskliga kodar en gen på kromosom 3 för preprosomatostatin, som spjälkas till prekursor som prosomatostatin vilken innehåller både SS 14 (14 aminosyror) och den N-terminalt extenderade formen av somatostatin, SS 28. Endast SS 14 och SS 28 är biologiskt aktiva och de har en vävnadsspecifik distribution med dominans av SS 14 i pankreas och magsäck och av SS 28 i tarm [5].

Det terapeutiska värdet av somatostatinet hämmande effekter är begränsat på grund av kort biologisk halveringstid (mindre än tre minuter) [6]. Detta stimulerade till utveckling av mer stabila analoger. Den kliniskt mest använda av dessa är oktreotid, en oktapeptid (8 aminosyror) med biologisk halveringstid på ungefär två timmar [7].

Fem subtyper klonade

Somatostatinetts effekter medieras via specifika cellmembranbundna högaffinitetsreceptorer på målceller. Hittills har fem subtyper av somatostatinerceptorer (SSTR 1–5) klonats. De tillhör en distinkt grupp inom superfamiljen G-proteinkopplade receptorer med sju transmembranösa regioner. Generna för SSTR 1–5 är belägna på olika kromosomer och saknar introner i de kodande regionerna [8].

För SSTR 2 har »alternative splicing» beskrivits med bildning av två isoformer. Endast cirka 50 procent av aminosyrorerna är identiska i de olika receptorerna och homologin är störst i de transmembranösa regionerna. Av stor praktisk betydelse är att de fem receptorsubtyperna kan indelas i två grupper där SSTR 2, SSTR 3 och SSTR 5 skil-

jer sig från SSTR 1 och SSTR 4 med avseende på aminosyrahomologi och farmakologisk profil [8]. De korta somatostatinanaloger, som hittills kommit till klinisk användning, binder till den förstnämnda gruppen av receptorsubtyper (oktreotid binder med högst affinitet till SSTR 2 och med lägre affinitet till SSTR 3 och 5), medan såväl SS 14 som SS 28 binder till samtliga subtyper med hög affinitet [8].

Analoger vid behandling av hormonöverproduktion

Under slutet av 1980-talet etablerades somatostatinanalogen oktreotid i den medicinska behandlingen av hormonproducerande neuroendokrina tumörer [9]. Somatostatinanaloger minskar hormonsekretionen från bland annat karcinoider och vissa endokrina pankreastumörer (glukagonom, VIPom

Författare

BO WÄNGBERG

docent, specialitäläkare, avdelning för kirurgi

OLA NILSSON

docent, avdelningen för patologi

ANNELIE WIGANDER

forskningslaborant, avdelningen för kirurgi

VIKTOR JOHANSSON

med dr, specialitäläkare, avdelning för kirurgi

EVA FORSSELL-ARONSSON

docent, högskolelektor, avdelningen för radiofysik

PETER ANDERSSON

fysiker, avdelningen för radiofysik

MARTHA FJÄLLING

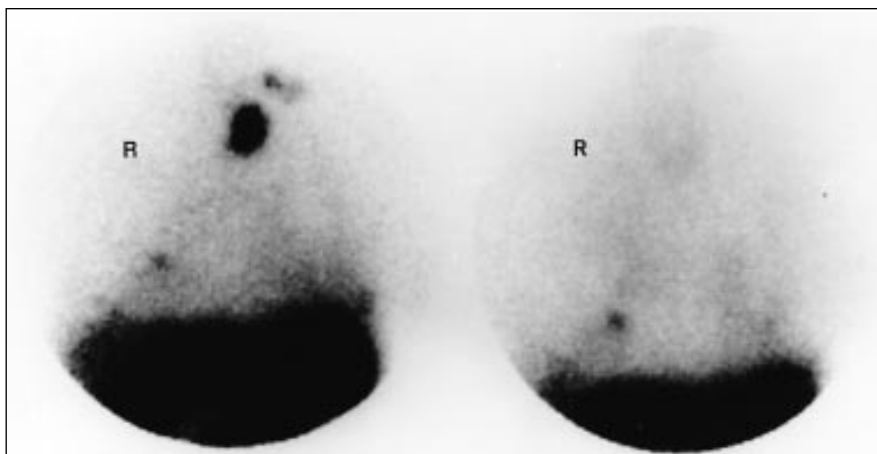
docent, överläkare, avdelningen för klinisk fysiologi

LARS-ERIK TISELL

docent, överläkare, avdelningen för kirurgi

HÅKAN AHLMAN

professor, överläkare, avdelningen för kirurgi; samtliga Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.



Figur 1. (t v) Preoperativ somatostatin-receptor skintigrafi (^{111}In -DTPA-D-Phe¹-oktreotid) av en patient med metastaser av midgut-karcinoid som infiltrerat blodkärl och vänster vagusnerv i övre mediastinum. Tumörväxt återfanns även i vänster fossa supraclavicularis. Man ser även en högersidig lungmetastas. (t h) Postoperativ skintigrafi med utnyttjande av samma radionuklidinjektion visar att de cervikala och mediastinala metastaserna avlägsnats, medan lungmetastasen, som var belägen utanför operationsfältet, finns kvar. R=patientens högra sida.

och gastrinom) vid subkutan administrering ledande till påtaglig symtomlindring. Perioperativt spelar dessa medel stor roll som profylax mot livshotande krisreaktioner vid karcinoidsyndrom. I enstaka fallrapporter har antiproliferativ effekt beskrivits, men kliniska data är ännu osäkra.

Det är sannolikt att den antisekretoriska respektive antiproliferativa effekten kan variera mellan olika somatostatinanaloger. Genom studier av humana karcinoidtumörceller i primärkultur [10] visades att oktreotid hade en direkt effekt på tumörcellerna med snabbt minskad sekretion av såväl amin (serotonin) som peptider (takykininer). En långsam hämning av serotonin syntesen kunde även påvisas. I dessa studier kunde inte någon antiproliferativ effekt av oktreotid påvisas, även om detta har rapporterats i andra in vitro-studier. I studier av tumörceller transfekterade med SSTR 2 förefaller den antiproliferativa effekten vara oberoende av adenylycyklas och i stället medierad av ett tyrosinfosfat [11].

Diagnostik av neuroendokrina tumörer

Autoradiografi och bindningsstudier på tumörcellsmembran har kunnat verifiera förekomst av somatostatinreceptorer hos flera typer av neuroendokrina tumörer [12]. Dessa fynd har utnyttjats kliniskt för skintigrafisk tumördiagnostik efter injektion av radionuklidmärkt oktreotid. Den först använda metoden innebar jodmärkning av en modifierad oktreotidmolekyl (tyrosin substitution av fenylalanin i 3-ställning, ^{125}I -Tyr³-oktreotid) [13].

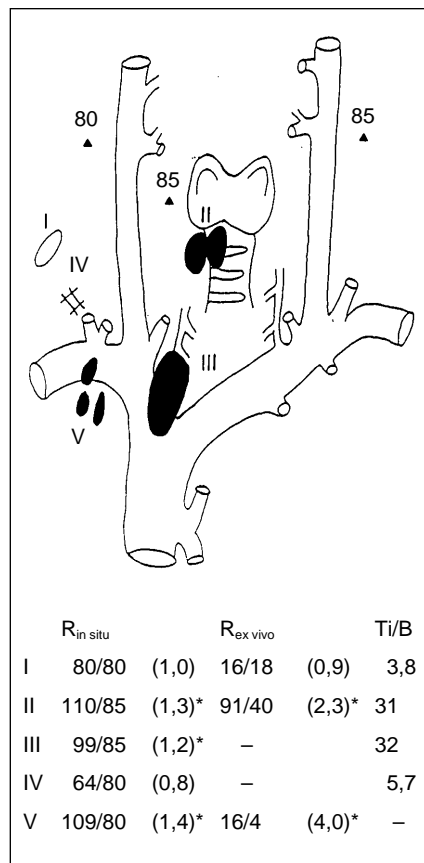
Denna konstruktion har fått begränsad användning av flera skäl, bland annat medför radionuklidbindningen en modifiering av molekylen receptorbindande del. En snabb utsöndring sker också med gallan, vilket nödvändiggör abdominal bildtagning kort tid efter injektion då tumörupptaget ännu ej är maximalt. Den mest använda metoden

idag utnyttjar i stället indirekt bindning av ^{111}In via DTPA (dietyltriäminpentacetat), som förbinder ^{111}In med N-terminalt placerat fenylalanin på oktreotidmolekylen (^{111}In -DTPA-D-Phe¹-oktreotid) [14].

Skintigrafi med ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-oktreotid har av pionjärerna E Krenning och S Lamberts i Rotterdam, samt i en europeisk multicenterstudie, visats ha hög sensitivitet (80–95 procent) för karcinoider och endokrina pankreastumörer med undantag av insulinom, som endast detekteras i hälften av fallen [15].

I vår undersökning av en välkarakteriserad grupp av 27 patienter med metastaserad midgut-karcinoid befanns oktreotid skintigrafi (inklusive tomografi) ha högre sensitivitet och specificitet än kombinerad konventionell radiologi (ultraljud och datortomografi) [16]. Metodens styrka visades av att den kunde avslöja tumör hos opererade patienter som ansetts vara i komplett remission eftersom de haft normala tumörmarkörer och normala fynd vid konventionell radiologi. Hos en del patienter med kända levermetastaser avslöjades kliniskt tysta metastaser främst inom halsregionen och i mediastinum.

Den kliniska handläggningen förändrades genom de skintigrafiska fynden hos en tredjedel av patienterna. Dessa genomgick ytterligare kirurgisk behandling för att uppnå remission eller för att avlägsna metastaser med ogynnsamt läge (infiltration av vagusnerv el-



Figur 2. Resultat från intraoperativ skintillationsdetektion efter preoperativ injektion av ^{111}In -DTPA-oktreotid hos en patient med recidiv av medullär tyreoidacancer. Kvoten mellan tumörisstänkt förändring och representativ normalvävnad anges före ($R_{in situ}$) och efter ($R_{ex vivo}$) excision. Histologiskt verifierad tumörvävnad (svart) hade signifikant högre $R_{in situ}$ och $R_{ex vivo}$ (*anger $P < 0,05$) än normalvävnad (vit). Kvoten mellan ^{111}In -koncentrationen i det avlägsnade preparatet och blodprovtagna under operation (Ti/B) uppvisade samma mönster.

ler större kärl). Samma radionuklidinjektion kan utnyttjas för såväl preoperativ som postoperativ skintigrafi, vilket möjliggör en kontroll av ingreppets radikalitet (Figur 1).

Medullär tyreoidacancer

Endast hälften av patienterna med medullär tyreoidacancer har skintigrafiskt positiva tumörer [15]. Ett positivt skintigrafifynd har tidigare ansetts vara förenat med fördelaktig prognos. Låg differentieringsgrad hos tumören antogs medföra nedsatt förmåga att uttrycka somatostatinreceptorer. Vi har utvärderat 22 fall av medullär tyreoidacancer med biokemiska tecken på recidiv (stegrade serum-kalcitoninnivåer) efter total tyreoidektomi. Elva patienter med skintigrafiskt positiva metastaser hade betydligt högre kalcitoninkoncentrationer (= större tumörbörda) än de med negativ skintigrafi. Av

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

Tabell I. Koncentrationen av ^{111}In i tumör i förhållande till blod för olika neuroendokrina tumörtyper och tid efter injektion av ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-oktreotid. Karcinoidtumörerna är av midgut-typ förutom en, som är av foregut-typ (*). N anger antalet undersökta tumörer.

Tid efter injektion, dygn	Karcinoid-tumör	Medullär tyreoida-cancer	Övriga neuroendokrina tumörer
1	80–170 (N=6) 10 ¹ –200 (N=5) 32–210 (N=8)*	4–39 (N=9) 2 ¹ –41 (N=10)	110–120 (N=2) ²
2	51–220 (N=3)	9 (N=1) 4–33 (N=6) 17–47 (N=5)	1 500 (N=1) ³ 6 (N=1) ³
3			650–910 (N=2) ³
5	100 (N=1) 46–270 (N=4) 8–100 (N=13) 86–260 (N=4)	15–18 (N=4) 11–24 (N=2) 3–43 (N=2) 36 (N=1) 4–13 (N=3) 3 ¹ –240 (N=9)	
6		2 ¹ –32 (N=16)	
7	150–650 (N=4)	3 ¹ –360 (N=5) 6–14 (N=7) 27–34 (N=2)	

¹mikroskopisk tumörväxt.

²neuroendokrint karcinom.

³endokrin pankreastumör.

intresse är att den skintigrafiskt positiva gruppen hade snabbare årlig ökning av kalcitoninnivåerna. Dessa tumörer hade även högre proliferation (studerat histopatologiskt med nukleära proliferationsantigener).

Tillsammans talar dessa fynd för att positiv oktreotidskintigrafi är korrelerad till aggressiv tumörväxt med dålig prognos. Hittills har kirurgisk behandling varit det enda behandlingsalternativet vid medullär tyreoida-cancer. Emellertid antyder våra data att just aggressiva tumörer, som är svåra att bota med kirurgi, skulle kunna bli föremål för somatostatinreceptormedierad strålterapi (se nedan).

Intraoperativ tumörlokalisering med skintillationsdetektor

Med kunskap om somatostatinreceptorskintigrafins höga diagnostiska sensitivitet och specificitet har det varit naturligt att försöka utnyttja tekniken intraoperativt för lokalisering av neuroendokrina tumörer. Detta har gjorts enligt ett standardiserat protokoll efter injektion av ^{111}In -oktreotid hos ett 40-tal patienter med karcinoidtumör, endokrin pankreastumör eller medullär tyreoida-cancer [17].

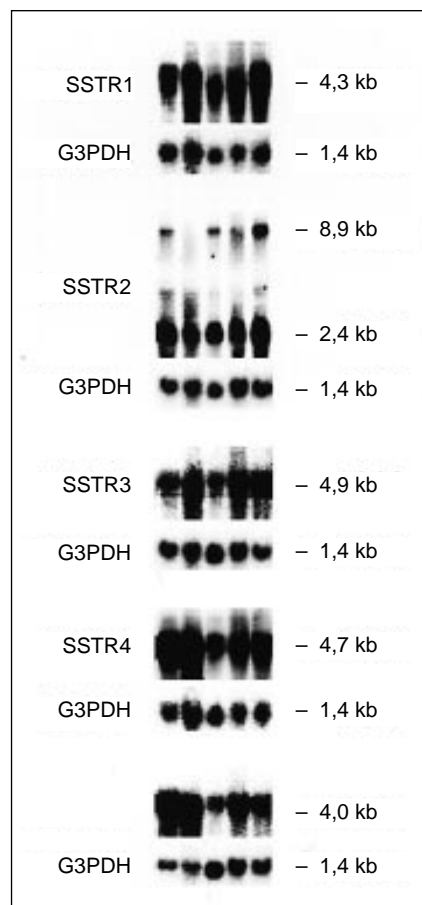
Det radioaktiva upptaget i misstänkta tumörförändringar undersöks med en handburen skintillationsdetektor dels i operationsfältet in situ, dels efter excision (ex vivo). Kvoter ($R_{\text{in situ}}$ och $R_{\text{ex vivo}}$) mellan signalen från den tumörmiss-tänkta vävnaden och signalen från representativ normalvävnad beräknas och utvärderas statistiskt. Före histopatologisk undersökning har ^{111}In -koncentrationen i all avlägsnad vävnad mätts med gammarräknare och relaterats till mot-

svarande nivåer i blodprov, tagna under operationen, för beräkning av kvoten vävnad/blod (Figur 2, Tabell I).

En utvärdering visade att mätningar med skintillationsdetektor gav missvisande resultat (såväl falskt positiva som falskt negativa resultat) i 12 procent av in situ-mätningarna, medan felprocenten sjönk till 7 procent vid mätning ex vivo. Inte i något fall kunde mikroskopisk tumörväxt i lymfkörtlar, eller mikroadenom i pankreas, detekteras med den nuvarande metoden [17].

De mest tillförlitliga mätningarna sågs i områden med låg bakgrundsaktivitet (lilla bäckenet, mediastinum och hals). Precisionen minskade i närheten av parenkymatösa organ med hög bakgrund (lever, mjälte och njurar). Kvoterna tumör/blod var mycket höga vid endokrina pankreastumörer (910–1 500), höga vid karcinoider (27–650) och lägre vid medullär tyreoida-cancer (3–86). Vid samtliga tumörformer syntes kvoten tumör/blod vara oberoende av intervallet mellan injektion och mättillfälle (Tabell I) [17, 18].

De höga kvoterna tumör/blod kontrasterar mot de låga kvoter som sågs vid intraoperativ mätning med skintillationsdetektor, vilket antyder att detektorsystemets sensitivitet borde kunna ökas. En radionuklid med lägre fotonenergi än ^{111}In (t ex ^{125}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ eller ^{161}Tb) skulle medföra svagare signal från bakgrund. Dessutom skulle upplösningen förbättras, så att mindre tumörer kan urskiljas. Efter modifiering skulle tekniken kunna bli ett värdefullt hjälpmedel vid operationer av små endokrina pankreastumörer, vid recidiv av medullär tyreoida-cancer i ärrömvandlad vävnad samt för att bedöma radika-



Figur 3. Uttryck av subtyper av somatostatinreceptorer i karcinoidtumörer analyserade med Northern blot-teknik. Total-RNA (20 µg) från humana midgut-karcinoider (kanal 1–5) fraktionerades på agaros-/formaldehydgel och transfererades till nylonmembran. Dessa hybridiserades med cRNA-prober mot de fem subtyperna och analyserades därefter i en »Phosphor Imager». Storleken på transkripten är indikerad och mängden laddat RNA-prov per kanal kontrollerades genom rehybridisering med prob mot G3PDH. Samma vävnadsprov har analyserats med de fem olika somatostatinreceptorproberna. Samtliga subtyper av somatostatinreceptorer kunde påvisas i de olika tumörerna.

litet vid lymfkörtelutrymningar på hals (medullär tyreoida-cancer) och i mesenterialrot (karcinoider).

Avgörande för bindningen av somatostatinanaloger är det kvantitativa uttrycket av receptorsubtyper i den enskilda tumören liksom den använda analogens affinitet till respektive receptorsubtyp. Molekylärbioologisk analys med Northern blot eller RT-PCR (polymeraskedjereaktion) ger idag möjlighet att på fruset tumörmaterial bestämma uttrycket av respektive receptorsubtyp. Vid Northern blot-analys av midgut-karcinoider kunde vi påvisa samtliga fem SSTR-subtyper i tumörvävnad (Figur 3).

Intensiv utveckling av receptorsubtypspecifika ligander pågår inom läke-

FAKTARUTA

Radiofarmaka används för kurativ och palliativ behandling av maligna sjukdomar. Mest bekant är utnyttjandet av ^{131}I vid tyreoidcancer. Terapi är möjlig om stråldosen till tumörvävnad är avsevärt högre än till frisk vävnad, genom antingen ett högre upptag eller längre biologisk halveringstid i tumörvävnaden. Då en radionuklid sönderfaller, sänder den ut olika strålslag i form av elektromagnetisk strålning (s k fotoner) och partiklar (t ex elektroner). Fotoner med lämplig energi (ca 70–400 keV) utnyttjas vid skintigrafi, då fotonerna passerar ut ur kroppen och kan detekteras med en gammakamera. Vid sönderfall kan det också utsändas olika typer av elektroner, vilka utnyttjas vid terapi. Elektronerna stoppas helt i vävnad inom elektronernas räckvidd (vanligtvis mellan ca 5 nm och 1 cm), vilken är kraftigt beroende av elektronernas energi. Längs sin väg bromsas elektronen och dess energi avges till vävnaden. Begreppet stråldos innebär avgiven energi per massenhet. Risken (vid terapi: möjligheten) för att strålningen skall orsaka vävnadsskador, såsom celledöd, är proportionell mot stråldosen.

Vid vissa typer av sönderfall utsänds så kallade Auger-elektroner och konversionselektroner. Vid elektroninfångning fångar atomkärnan in en orbitalelektron,

och då bildas en vakans i ett inre elektronskal. Vid inre konversion emitteras en elektron, konversionselektron, från ett av de inre elektronskalerna, och även i detta fall bildas en vakans i ett inre elektronskal. Denna vakans kommer att fyllas av en elektron från ett yttre elektronskal. I samband med detta antingen avges överskottsenergin som en foton (karakteristisk röntgenstrålning) eller överförs den till en yttre elektron, Auger-elektron, som emitteras från atomen. I det senare fallet ökar antalet vakanser med ett, vilket innebär att en kaskad av Auger-elektroner utsänds vid sönderfallet. Auger- och konversionselektronerna har eller kan ha mycket låg energi, men eftersom de även har mycket kort räckvidd avges deras energi inom en mycket liten volym. Stråldosen kan därför lokalt bli mycket hög. Om sönderfallet sker nära DNA, erhålls en mycket kraftig cytotoxisk effekt.

De parametrar som avgör om en radionuklid är användbar för terapi är: 1. andelen frigjord energi som går till elektroner (och andra laddade partiklar); 2. elektronernas räckvidd i förhållande till den subcellulära fördelningen av radionukliden i tumör- och normalvävnad; 3. halveringstiden för radionukliden i förhållande till dess farmakokinetik i tumör- och normalvävnad.

medelsindustrin. Med detaljerad kunskap om den enskilda tumörens receptorprofil finns framtida förutsättningar att terapeutiskt kunna utnyttja skraddarsydda analoger.

Förutsättningar för receptormedierad strålterapi

Den kunskap vi erhållit under utvecklingen av intraoperativ lokaliseringssteknik, t ex höga kvoter tumör/blod och lång retention av ^{111}In i vissa neuroendokrina tumörer [17, 18], utgör god teoretisk grund för somatostatinreceptormedierad terapi med radionuklider i individuella fall.

Strålningen från ^{111}In utgörs av gammastrålning (utnyttjas vid skintigrafi) samt Auger- och konversionselektroner med mycket kort räckvidd (se Faktaruta). För framgångsrik strålterapi med denna radionuklid krävs specifik receptorbindning samt upptag av oktreatid i tumörcellen (internalisering) för att ^{111}In skall kunna skada vitala cellstrukturer.

Somatostatinreceptorligandkomplexets internalisering är dåligt karakteriserad, men för andra G-proteinkopplade receptorer har receptormedierad endocytos påvisats. Internalisering av somatostatin har tidigare beskrivits i hypofys hos försöksdjur [19]. Vi har studerat humana neuroendokrina tu-

mörceller in vitro för att försöka kartlägga internaliseringsförlopp. I Figur 4 visas resultat från ett försök med midgut-karcinoidceller i primärkultur från en patient med höga kvoter tumör/blod (150–650).

Vid kontinuerlig inkubering med ^{111}In -oktreatid sågs successiv ökning av specifik bindning och upptag av ^{111}In med tiden (Figur 4 a). Efter pulsinkube-

ring (1 timme) med ^{111}In -oktreatid, följt av inkubering med standardmedium såg man en redistribution av den cellbundna ^{111}In -aktiviteten (Figur 4 b). Det internaliserade ^{111}In minskade härvid under 6 timmar till ca 50 procent och mängden ^{111}In frisatt till medium ökade i motsvarande grad.

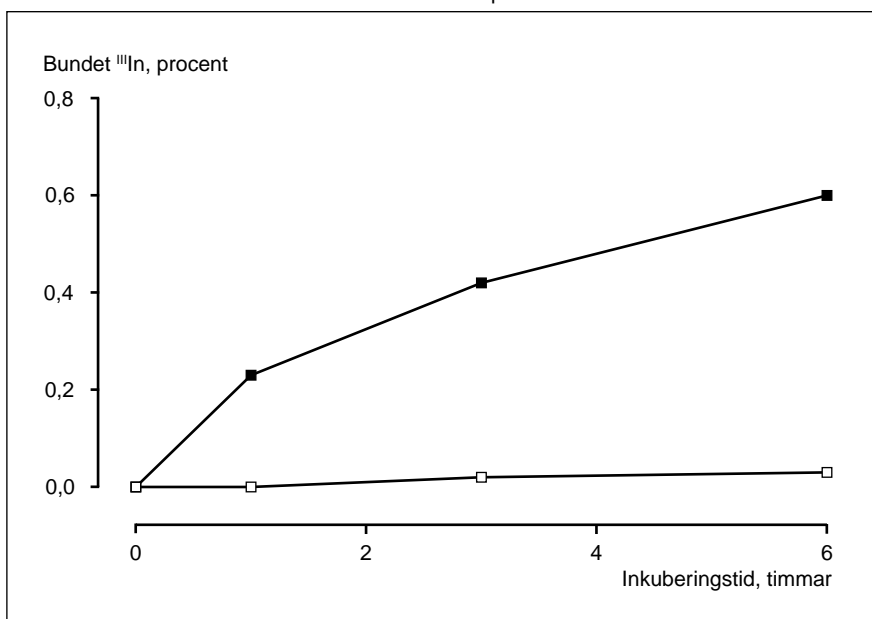
Vid fortsatt inkubering över 40 timmar sågs ingen ytterligare redistribution. Den subcellulära fördelningen av ^{111}In i cellerna studerades med elektronmikroskopisk autoradiografi (Fig 4c). Ett specifikt intracellulärt upptag av ^{111}In sågs i dessa tumörceller och en del av aktivitetskoncentrationen fördelades till cellkärnan.

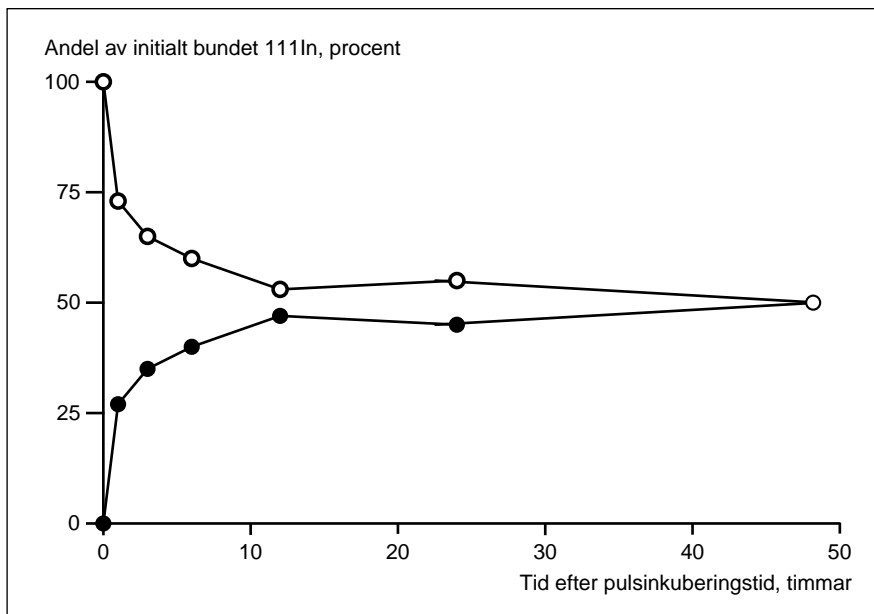
Behandlingsexempel

Rotterdamgruppen har redovisat somatostatinreceptormedierad strålterapi för sex patienter med avancerade neuroendokrina tumörer [20]. Mot bakgrund av våra kliniska och experimentella studier har även vi bedömt att förutsättningar finns för sådan terapi efter noggrann karakterisering av den enskilda patienten. En individuell dosplanering och efterföljande dosuppskattning görs för varje injektionstillfälle.

Vår första patient, som behandlades med ^{111}In -oktreatid, hade ett avancerat midgut-karcinoidsyndrom med höga nivåer av 5-HIAA i urin och kromogranin A i plasma. Tumörens generaliserade spridning gjorde riktad interventionell terapi mot metastaser i mediastinum, lever och skelett omöjlig. Farmakokinetiken för ^{111}In studerades med

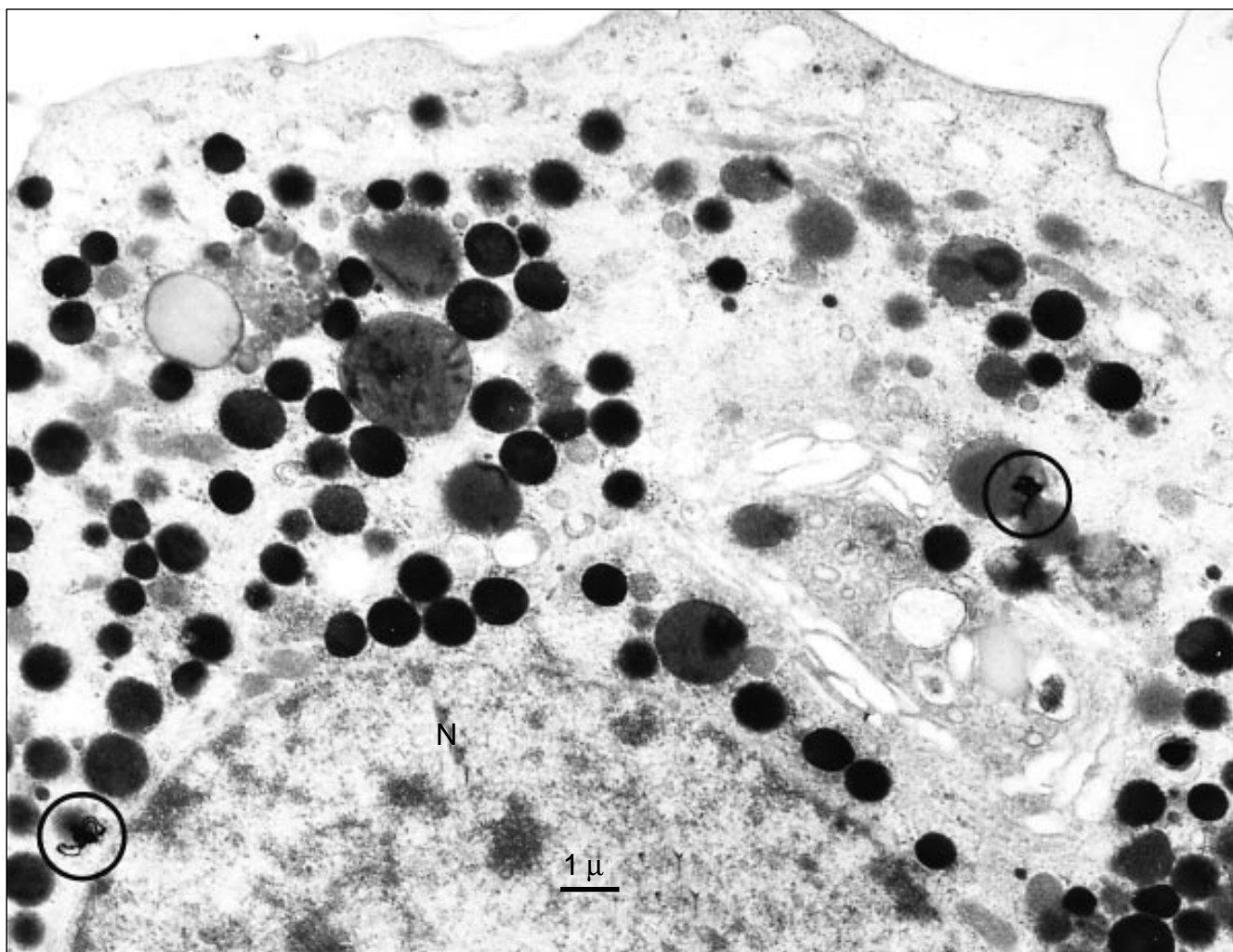
Figur 4 a. Humana midgut-karcinoidceller i primärkultur inkuberades 1–6 timmar med ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-oktreatid. Efter sköljning och trypsinbehandling bestämdes internaliserat (■) och cellytebundet (□) ^{111}In . Värden anges i procent av tillfört ^{111}In .





Figur 4 b. Humana midgutkarcinoidceller i primärkultur pulsinkuberas 1 timme med ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-oktreotid. Därefter sköljdes cellerna och inkuberas vidare i standardmedium under 48 timmar. ^{111}In i celler (o) och medium (•) anges i procent av initialt cellbundet ^{111}In .

Figur 4 c. Elektronmikroskopisk autoradiografi av human midgutkarcinoidcell i primärkultur inkuberad med ^{111}In -oktreotid. Snittet har varit täckt av en autoradiografisk emulsion under 1 vecka. Efter framkallning kan utfällning av silverkorn, inducerad av elektronstrålning från den radioaktiva isotopen, påvisas över cytoplasman (inringat) tydande på internalisering av ^{111}In (N = cellkärna).



helkroppsskintigrafi, varvid stråldosen till kritiska organ uppskattades. I samband med primärkirurgi uppmättes höga kvoter tumör/blod, och tumörvävnaden studerades in vitro med resultat talande för internalisering av ^{111}In (se ovan). Tre behandlingar med ^{111}In -oktreotid (3–3,5 GBq/terapitillfälle), vardera motsvarande cirka 20 gånger diagnostisk mängd, gavs med en till två månaders mellanrum.

Patientens symtom lindrades och tumörmarkörnivåerna sjönk markant. Upprepade datortomografiundersökningar visade stationärt tumörstatus under uppföljningsåret.

Referenser

1. Kruhlich L, Dhariwal A, McCann S. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. *Endocrinology* 1968; 83: 783-90.
2. Hellman B, Lernmark A. Inhibition of the in vitro secretion of insulin by an extract of pancreatic alpha-1 cells. *Endocrinology* 1969; 84: 1484-8.
3. Brazeau P, Vale W, Burgus R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion

- of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973; 179: 77-9.
4. Reichlin S. Medical progress. Somatostatin. (Two parts). *N Engl J Med* 1983; 309: 1495-563.
 5. Shulkes A. Somatostatin: physiology and clinical applications. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 215-36.
 6. Guillemin R. Peptides in the brain: the new endocrinology of the neurons. *Science* 1978; 202: 390-402.
 7. Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P et al. SMS-201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sciences* 1982; 31: 1133-40.
 8. Bruns C, Weckbecker G, Raulf F, Kaupmann K, Shoeffter P, Hoyer D et al. Molecular pharmacology of somatostatin-receptor subtypes. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733: 138-46.
 9. Gorden P, Comi R, Maton P, Go V. Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic diseases of the gut. *Ann Int Med* 1989; 110: 35-50.
 10. Wängberg B, Nilsson O, Theodorsson E, Dahlström A, Ahlman H. The effect of a somatostatin analogue on the release of hormones from human midgut carcinoid tumour cells. *Br J Cancer* 1991; 64: 23-8.
 11. Susini C, Buscaill L, Raully I, Delesque N, Saint-Laurent N, Estève J et al. Signal transduction pathways coupled to somatostatin receptors. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76(suppl IV): S43.
 12. Reubi JC, Krenning E, Lamberts S, Kvols L. Somatostatin receptors in malignant tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37: 1073-7.
 13. Lamberts S, Bakker W, Reubi JC, Krenning E. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990; 323: 1246-53.
 14. Krenning EP, Bakker WH, Kooij PPM, Breeman WAP, Oei HY, deJong M et al. Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111-DTPA-D-Phe-1-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with iodine-123-tyr-3-octreotide. *J Nucl Med* 1992; 33: 652-8.
 15. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WAP, Kooij PPM, Oei HY et al. Somatostatin receptor scintigraphy with (¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹)- and (¹²³I-Tyr³)-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1 000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 716-31.
 16. Ahlman H, Wängberg B, Tisell LE, Nilsson O, Fjälling M, Forssell-Aronsson E. Clinical efficacy of octreotide scintigraphy in patients with midgut carcinoid tumours and evaluation of intraoperative scintillation detection. *Br J Surg* 1994; 81: 1144-9.
 17. Wängberg B, Forssell-Aronsson E, Tisell LE, Nilsson O, Fjälling M, Ahlman H. Intraoperative detection of somatostatin-receptor-positive neuroendocrine tumours using indium-111-labelled DTPA-D-Phe¹-octreotide. *Br J Cancer* 1996; 73: 770-5.
 18. Forssell-Aronsson E, Fjälling M, Nilsson O, Tisell LE, Wängberg B, Ahlman H. Indium-111 activity concentration in tissue samples after intravenous injection of indium-111-DTPA-D-Phe-1-octreotide. *J Nucl Med* 1995; 36: 7-12.
 19. Morel G. Internalization and nuclear localization of peptide hormones. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 63-76.
 20. Krenning EP, Kooij PPM, Pauwls S, Breeman WAP, Postema PTE, DeHerder WW et al. Somatostatinreceptor: Scintigraphy and radionuclide therapy. *Digestion* 1996; 57 (suppl 1): 57-61.

Summary

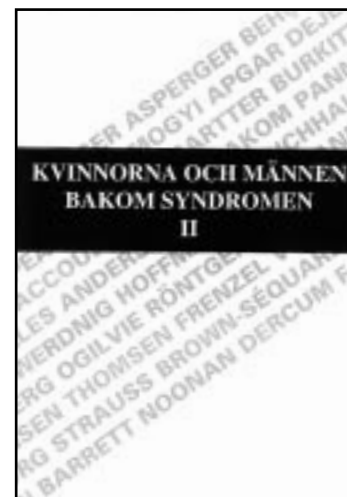
Somatostatin receptors; New approach to the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumours

Bo Wängberg, Ola Nilsson, Annelie Wängander, Viktor Johansson, Eva Forssell-Aronsson, Peter Andersson, Martha Fjälling, Lars-Erik Tisell, Håkan Ahlman.

Läkartidningen 1997; 94:829-38

Verification of the presence of somatostatin receptors on neuroendocrine tumour cells opened up unique diagnostic and therapeutic possibilities. Long-acting somatostatin analogues are currently used to alleviate symptoms of excessive hormone synthesis in patients with such tumours. Radiolabelled somatostatin analogues can be used both for high specificity and high sensitivity scintigraphic localisation of such tumours and for intraoperative scintillation detection. Detailed studies in patients and in tumour cells *in vitro* have shown ¹¹¹In-octreotide uptake to be high and retention times long in tumour tissue, and have yielded evidence of intracellular localisation of the radionuclide. These findings thus showed somatostatin receptor-mediated radiotherapy to be a possible treatment alternative after close characterisation of the individual tumour. In the future, it may be possible to use other peptide receptors (e.g. growth factor receptors) according to the same principles as applied in the case of somatostatin receptors.

Correspondence: Associate Professor Bo Wängberg, Department of Surgery, Gothenburg University, Sahlgrenska sjukhuset, S-413 45 Gothenburg, Sweden.



Helt ny bok om syndrom!

• Boken "Männerna bakom syndromet" har fått en helt ny efterföljare: "Kvinnorna och männerna bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990-1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna nya bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männerna bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS.....

Insändes till *Läkartidningen*, Box 5603, 114 86 Stockholm.

Telefax 08-20 76 19