

# Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynych trzustki z elementami leczenia radioizotopowego

Diagnostic imaging of pancreatic neuroendocrine tumours, consider target radionuclide treatment

Jarosław B. Ćwikła, Jerzy Walecki

Pracownia Medycyny Nuklearnej, Zakład Diagnostyki Radiologicznej, CSK MSWiA, Warszawa

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (1): 29–44

**Słowa kluczowe:** guzy neuroendokryne, badania obrazowe, celowana terapia radioizotopowa.

**Key words:** neuroendocrine tumours, diagnostic imaging, target radionuclide treatment.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Jarosław B. Ćwikła, Pracownia Medycyny Nuklearnej, Zakład Diagnostyki Radiologicznej, CSK MSWiA, ul. Wotowska 137, 02-507 Warszawa, tel./faks +48 22 508 13 30, e-mail: jaroslaw.cwikla@cskmswia.pl

## Streszczenie

Częstość występowania guzów neuroendokrynych trzustki (NET) wynosi od 4 do 12 przypadków na milion na rok. Większość stanowią guzy dobrze zróżnicowane (NETWD, WHO typ I), wśród których dominuje insulinoma oraz guzy niesekrecyjne trzustki. Guzy naciekające otaczające struktury, z obecnymi przerzutami do regionalnych czy odległych węzłów chłonnych oraz przerzutami do wątroby lub innych narządów, określa się jako raki neuroendokryne o niskiej złośliwości (NECLM, WHO typ II). Nisko zróżnicowane guzy, o obrazie mikroskopowym raków drobnokomórkowych, są klasyfikowane jako raki neuroendokryne o wysokiej złośliwości (NECHM).

W diagnostyce obrazowej guzów trzustki dominuje endoskopia ultrasonografia (EUS), standardowe USG, kolejne badania to: tomografia komputerowa (TK) oraz rezonans magnetyczny (MR) przed i po podaniu środka kontrastowego, dodatkowo scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS) i scyntygrafia mIBG. Badanie EUS wydaje się najbardziej czułe w detekcji zmian ogniskowych w trzustce oraz dwunastnicy. Pozostałe metody anatomicznego obrazowania mają mniejsze znaczenie w detekcji zmiany pierwotnej, ale częściej używane są w ocenie stadium zaawansowania nowotworu. Małe guzy o typie insulinoma nie uwidaczniają się w rutynowym badaniu SRS. Badanie obrazowe oraz specyficzne markery guzów neuroendokrynych mają wysoką czułość w detekcji oraz ocenie rozległości nowotworu oraz dodatkowo znaczenie prognostyczne. Najbardziej przydatną pojedynczą techniką w detekcji ogniska pierwotnego NET trzustki wydaje się EUS, w ocenie stadium zaawansowania, TK, MR i SRS. Obrazowanie TK/MR oraz SRS jest pomocne w ocenie skuteczności terapii.

Dodatkowe techniki obrazowania czynnościowego to pozytronowa emisyjna tomografia PET z użyciem znakowanych <sup>68</sup>Ga ligandów receptora somatostatynowego, natomiast standardowe badanie FDG PET jest używane w przy-

## Abstract

The incidence of pancreatic neuroendocrine tumors has been reported to be 4-12 per million per year. Well-differentiated tumours (NETWD, WHO I) are the majority. Most of this group consists of two groups: first insulinomas (secretor) and second, non-secretor tumors. NECLM (WHO type II) consists of tumours with signs of malignancy with lymph nodes involvement and liver tumour deposits most common. Poorly differentiated small cell cancers (NECHM, WHO III) are group with aggressive behaviour and very poor prognosis.

Imaging modalities of diagnostic proceedings including: ultrasound, EUS, contrast enhanced CT, MRI, somatostatin receptor scintigraphy (SRS) and mIBG scintigraphy. EUS seems to be the most sensitive method to detect pancreato-duodenal tumours. Other anatomical imaging modalities like CT and MRI could be used to detect primary lesion within pancreas and more often used to staging approach. Small tumours and almost all insulinomas are not detected using routine SRS radiotracers.

Imaging modalities and assessment of specific tumor markers offers high sensitivity in establishing the diagnosis and can also have prognostic significance. Most important single imaging technique in terms of initial identification is EUS but in terms of staging, CT, MRI or SRS should be used. Also both techniques anatomical and functional (scintigraphy) should be used to monitor the response on treatment.

More recently, positron emission tomography (PET) scanning is being increasingly used for the localization of pancreatic GEP-NET due to develop new <sup>68</sup>Ga radiolabelled analogs of somatostatin receptors. The standard FDG PET is currently used in groups of high malignant tumours (NECHM, WHO type III).

The therapeutic options for patients with progressive metastatic pancreatic NETs are often limited. Chemotherapy has limited efficacy, interferon on its own has no tumoricidal

padku raków o wysokiej złośliwości (NECHM). Terapia zaawansowanych postaci NET trzustki ma ograniczoną skuteczność. Standardowa chemioterapia nie ma zastosowania, podobnie interferon i tradycyjna radioterapia. Ograniczenia w leczeniu guzów o typie NET doprowadziły do rozwoju koncepcji celowanej terapii radioizotopowej. Leczenie to z wykorzystaniem znakowanych  $^{90}\text{Y}$  i  $^{177}\text{Lu}$  ligandów receptora somatostatynowego jest powszechnie wykorzystywane w guzach NET trzustki, kiedy inne opcje terapeutyczne są nieskuteczne. Leczenie z wykorzystaniem  $\beta$ -emiterów cechuje brak toksyczności oraz efektów ubocznych.

## Wstęp

Częstość występowania guzów neuroendokrynych trzustki (NET) wynosi 4–12 przypadków na milion na rok. Większość stanowią guzy dobrze zróżnicowane (NETWD – *neuroendocrine tumour well differentiated*), wśród których dominuje insulinoma oraz guzy niesekrecyjne trzustki. Guzy zlokalizowane tylko w obrębie trzustki, bez angioinwazji oraz o wymiarze poniżej 2 cm z niskim indeksem proliferacyjnym (MIB1, Ki-67 <2%) są określone jako typ I wg klasyfikacji WHO z 2000 r. Z wyjątkiem insulinomy są to guzy niesekrecyjne. Guzy o wymiarze >2 cm, z wyższym indeksem mitotycznym (MIB1, Ki67 >2%), z widoczną angioinwazją oraz naciekaniem pni nerwowych, niezależnie od tego czy są sekrecyjne (gastronoma, insulinoma, VIP-oma, glukagonoma, PP-oma itp.) czy nie, klasyfikowane są jako guzy WHO typ Ib (guzy o nieokreślonym zachowaniu w trakcie diagnostyki). Guzy naciekające otaczające struktury, z obecnymi przerzutami do regionalnych czy odległych węzłów chłonnych oraz z obecnymi przerzutami do wątroby lub innych narządów, określa się jako raki neuroendokryne o niskiej złośliwości (NECLM – *neuroendocrine carcinoma low malignancy*, WHO typ II) [1–5]. Nisko zróżnicowane guzy, o obrazie mikroskopowym raków drobnokomórkowych, są klasyfikowane jako raki neuroendokryne o wysokiej złośliwości (NECHM – *neuroendocrine carcinoma high malignancy*, WHO typ III). Charakteryzują się one wysoką inwazyjnością z zajęciem węzłów chłonnych lokalnych i regionalnych, tworzeniem przerzutów odległych (najczęściej do wątroby), z częstą martwicą w zmianach oraz wysokim indeksem mitotycznym (MIB1, Ki 67) [1–2].

Klinicznie guzy trzustki dzieli się na 2 grupy: guzy sekrecyjne (wydzielające) oraz niesekrecyjne. Druga grupa wg ostatnich badań stanowi ok. 50% wszystkich guzów NET trzustki. Sekrecyjne guzy trzustki to głównie zmiany o typie insulinoma i gastronoma stanowiące odpowiednio 25 i 15%. Kolejne 10% stanowią pozostałe rzadkie guzy, jak VIP-oma, glukagonoma, somatostatynoma itd. [3–7]. Chorzy na raka neuroendokrynego trzustki mogą mieć różnorodne objawy kliniczne, które z czasem

mogą się zmieniać, zarówno pod względem charakteru, jak i nasilenia. Guzy te występują w każdej grupie wiekowej, z podobną częstością występowania u obu płci [3–6]. Około 15–25% guzów neuroendokrynych trzustki jest składową zespołu MEN-1. Charakterystyczna dla MEN-1 jest obecność guza niesekrecyjnego (NETWD, WHO I lub Ib) u młodszych pacjentów, a następnie konwersja w kierunku raka neuroendokrynego o niskiej złośliwości (NECLM) najczęściej o typie gastrinoma po 40. roku życia. W przypadku choroby von Hippel-Lindau guzy neuroendokryne trzustki, będące składową choroby nie mają właściwości sekrecyjnych [3–6].

Z uwagi na właściwości tego typu guzów standardem w diagnostyce obrazowej jest stosowanie metod anatomicznych i czynnościowych łącznie, gdyż pojedyncza technika obrazowania nie ma wystarczającej czułości i swoistości [1, 3, 5–8]. Dobra jakość badań obrazowych jest elementem kluczowym w ustaleniu punktu wyjścia nowotworu oraz w ocenie stadium zaawansowania, co ma podstawowe znaczenie w dalszym postępowaniu terapeutycznym, w śledzeniu odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz ma wartość prognostyczną.

W diagnostyce obrazowej guzów trzustki dominuje endoskopowa ultrasonografia (EUS), kolejnym badaniem szeroko dostępnym i rozpowszechnionym jest standardowe badanie sonograficzne (USG), zwykle wykonywane jako pierwsze badanie obrazowe. Kolejne techniki często wykorzystywane w diagnostyce NET trzustki, to wielorzędowa spiralna tomografia komputerowa (TK) po podaniu środka kontrastowego oraz rezonans magnetyczny (MR) przed i po podaniu środka kontrastowego. W badaniach czynnościowych (scyntygraficznych) dominuje scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS) znakowanych  $^{111}\text{In}$  czy  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  [7–16]. Dodatkowe techniki obrazowania czynnościowego to pozytronowa emisyjna tomografia PET i scyntygrafia mIBG (meta-jodobenzylguanidyna). Czułość badania radioizotopowego (SRS) w diagnostyce guzów NET wynosi 65–100%, w zależności od wybranej grupy guzów. Badanie to często identyfikuje zmiany nie objęte obrazowaniem anatomicznym, co przyczynia się do ustalenia

właściwego stopnia zaawansowania nowotworu [1, 3, 6–9, 11–13].

W badaniach biochemicznych podstawową rolę odgrywa chromogranina A (CgA), insulina, C-peptyd, proinsulina, gastryna, glukagon, kalcytonina,  $\alpha$ HCG i  $\beta$ HCG.

## Badania anatomiczne

### Badanie USG

Przebrzusne badanie USG stanowi w warunkach polskich podstawową technikę obrazowania trzustki, z uwagi na dużą dostępność tego typu badania. Jest ono najczęściej pierwszym badaniem diagnostycznym obecności i stadium zaawansowania guza trzustki. Przy pojedynczych zmianach ogniskowych tego narządu konwencjonalne badanie USG jest w stanie wykryć nawet stosunkowo małą zmianę pierwotną, jest to jednak uzależnione od warunków anatomicznych i doświadczenia badającego, co jest czynnikiem ograniczającym czułość badania USG.

Guzy neuroendokryne trzustki w USG widoczne są najczęściej jako mało charakterystyczne ogniska, zwykle o obniżonej echogeniczności w obrębie mięszu tego narządu. Obraz powyższy widoczny jest w przebiegu wielu innych zmian guzowatych i nie ma charakteru swoistego. Najczęściej spotykanym guzem sekrecyjnym trzustki jest NETWD o typie insulinoma, wykrywany za pomocą USG w 25–70% [4–7]. Drugi co do częstości występowania sekrecyjny guz trzustki to gastrinoma, wykrywany w badaniu USG tylko w 30%. Guzy niesekrecyjne trzustki stanowią – pod względem częstości występowania – kolejną grupę [3–7], ale z uwagi na brak klinicznych symptomów choroby lub bardzo niecharakterystyczne niewielkie dolegliwości dyspeptyczne, guzy te są zwykle późno rozpoznawane, osiągając znaczne wymiary [3–5]. Przy rozpoznaniu i weryfikacji histologicznej z reguły klasyfikowane one są w grupie NECLM lub rzadziej NECHM (WHO typ II i III). Inne sekrecyjne guzy NET bardzo rzadko spotykane, to glukagonoma, VIP-oma, somatostatynoma, ACTH-oma itp. Czułość badania USG jest bezpośrednio związana z wielkością zmiany pierwotnej i obecnością zmian przerzutowych. Należy jednak podkreślić, że zdecydowana większość guzów, np. o typie insulinoma, to guzy małe, poniżej 10 mm. Kolejny problem stanowią guzy wielogniskowe, z obecnością licznych drobnych ognisk, często poniżej 10 mm, gdzie zdolność rozdzielcza standardowej wiązki ultradźwięków, nawet z dynamicznym ogniskowaniem i wykorzystaniem szerokopasmowych przetworników może być ograniczona. Guzy o typie gastrinoma mogą być zlokalizowane podsurowicówkowo, w stycznym do głowy trzustki odcinku proksymalnym dwunastnicy oraz często są wielogniskowe, co utrud-

nia lokalizację nawet w badaniach endoskopowych. Gastrinoma o położeniu pozatrzustkowym w zdecydowanej większości to guzy typu NETWD (WHO I). Guzy położone wewnątrztrzustkowo mają większą złośliwość (>80%) i są zwykle guzami NECLM (WHO typ 2) [1–5].

W wybranych przypadkach drobne patologiczne zmiany poniżej 10 mm w okolicach żołądkowo-trzustkowo-dwunastniczych, mogą być czasami łatwiej widoczne w badaniu USG niż w badaniu TK. Dotyczy to szczególnie dystalnych części trzonu oraz ogona trzustki, gdzie detekcja ogniska w endoskopowej ultrasonografii (EUS) nie jest tak spektakularnie wysoka, jak w przypadku zmian w głowie czy trzonie. Ostatnie doniesienia naukowe podkreślają poprawę czułości badania USG, dzięki wykorzystaniu nowych technologii [4, 7].

Wykorzystanie techniki dopplerowskiej w guzach o typie NET wydaje się celowe, z uwagi na bogate patologiczne unaczynienie guzów tego typu. Uwidocznienie hiperwaskularnej zmiany ogniskowej w trzustce może być elementem różnicującym, przy słabo unaczynionych rakach przewodowych trzustki. Kolejnym krokiem w uzyskaniu wyższej czułości badania ultrasonograficznego może być użycie ultrasonograficznych środków kontrastowych, wymaga to jednak dalszych intensywnych badań [7].

W przypadku guzów o typie NECLM (WHO typ II), nieczynnych hormonalnie, przebiegających tylko z mało nasilonymi objawami dyspeptycznymi, cechą charakterystyczną są duże rozmiary guza, sięgające nawet kilkunastu centymetrów, co jest elementem różnicującym z rakiem trzustki. Echogeniczność i echostruktura tak dużych guzów jest różnorodna, w guzie mogą być obszary bezechowe (płynowe) oraz dość charakterystyczne dla tego typu guzów heterogenne zwapnienia. Bardzo duże guzy spotykane są najczęściej w obrębie dystalnej części trzonu oraz ogona, powodują raczej kompresję, modelowanie, czy przemieszczenie śledziony, lewej nerki czy żołądka, niż ich naciekanie. W przypadku guzów NET głowy trzustki ich wielkość nie jest tak duża, ale zwykle w postaciach zaawansowanych może ona osiągnąć ponad 5 cm. Guzy o takim położeniu często drążą w kierunku korzenia krezki lub schodzą poniżej wyrostka haczykowatego, bez znaczącego upośledzenia drożności przewodu pokarmowego, przewodu Wirsunga oraz upośledzenia odpływu żółci [3–7]. Mimo spotykanych dużych rozmiarów zaawansowanych guzów NET, w większości przypadków brak jest znaczących cech cholestazy, co może być elementem różnicującym, z rakiem przewodowym trzustki o tej lokalizacji. Kolejnym, dość charakterystycznym obrazem sonograficznym w przypadku zaawansowanych guzów o typie NECLM czy NECHM jest bezobjawowa zakrzepica żyły śledzio-



**Ryc. 1.** Standardowe badanie USG jamy brzusznej (3,5–5 MHz). Obraz wątroby u 42-letniego chorego, z guzem ogona trzustki NECLM (WHO II, niesekrecyjny). Liczne hiperechogeniczne przerzuty do wątroby, imitujące ogniska mnogich naczynek

**Fig. 1.** Standard abdominal ultrasound examination (3.5-5 MHz), in 42 years old male with pancreatic tail tumour NECLM (WHO type II, non-secreting). Multiple hyperechogenic focal tumour lesions within liver, looks like haemangiomas, often a sources of wrong interpretation of abdominal ultrasound

nowej i w mniejszym procencie przypadków zakrzepica żyły wrotnej, z następowym rozwojem krążenia obocznego, widocznego w badaniu USG.

Najbardziej charakterystyczną cechą sekrecyjnych i niesekrecyjnych, zaawansowanych guzów trzustki NECLM i NECHM jest obecność zmian ogniskowych w wątrobie. Ich liczba i wielkość jest różnorodna, większość zmian ogniskowych w wątrobie o pochodzeniu z NECLM jest hiperechogeniczna i bardzo często może imitować naczyniaka lub mnogie naczyniaki (ryc. 1). Obecność oraz progresja ognisk w wątrobie musi być zweryfikowana w innych badaniach obrazowych i/lub biopsji gruboigłowej. Takie postępowanie w większości przypadków rozstrzyga wątpliwości diagnostyczne. Obecność tego typu ognisk w wątrobie jest częstą przyczyną błędów i nieprawidłowej oceny stadium zaawansowania nowotworu.

Przy kolejnych badaniach kontrolnych guzów o typie NETWD, określonych histologicznie jako niezdeterminowane w momencie diagnozy (WHO typ Ib), uwidocznienie zmian ogniskowych w wątrobie i/lub przerzutów

do węzłów chłonnych wskazuje na konwersję do NECLM lub NECHM. Należy podkreślić, że w przypadku guzów NET, obecność pojedynczych lub mnogich zmian przerzutowych w wątrobie najczęściej jest wykrywana właśnie w rutynowym badaniu USG jamy brzusznej [3–8].

Cennym uzupełnieniem USG jest diagnostyka zmienionych węzłów chłonnych. Badania obrazowe TK oraz MR często nie są w stanie określić zajęcia węzłów chłonnych o wymiarach poniżej 10 mm (wartość graniczna zajęcia węzłów chłonnych oceniona w badaniu TK/MR). W takim przypadku wydaje się, że przy odpowiednich warunkach anatomicznych pacjenta możliwa jest ocena zmienionych nowotworowo węzłów chłonnych, których wymiar jest mniejszy, niż te przyjęte przez TK/MR jako patologicznie zmienione. Pomocna w ocenie zajęcia węzłów jest technika dopplerowska badania z uwidocznieniem patologicznego przepływu w obrębie węzła chłonnego.

Guzy NECHM i postaci mieszane raka neuroendokrynnego oraz raka przewodowego (NEC/adenocarcinoma) w swym klinicznym przebiegu bardziej przypominają raka przewodowego trzustki. W ich przebiegu zwykle obserwuje się duże rozmiary guza, ale nie jest to reguła, liczne zmiany ogniskowe w wątrobie, zajęcie węzłów chłonnych, dodatkowo spotyka się często nacieki okolicznych struktur z objawami, np. cholestazy czy niedrożność przewodu pokarmowego. Obraz dość różnorodnych pod względem echogeniczności i echostruktury zmian ogniskowych w wątrobie oraz zwapnienia w obrębie guza trzustki może sugerować NECHM. Jednak całościowo obraz jest mało charakterystyczny i wymaga końcowej weryfikacji w badaniu histologicznym i immunohistochemicznym.

Kolejną grupą NET będącą w bezpośredniej styczności z trzustką są guzy neuroendokrynnego brodawki Vatera. Mogą one powodować kliniczny zespół niedrożności czy upośledzonego odpływu żółci lub soku trzustkowego. Guzy tego typu często są zlokalizowane podsurowiczkowo i mają małe wymiary, co stanowi problem w detekcji zmiany w badaniu USG. Dodatkowo guzy tego typu mogą być zarówno zmianami łagodnymi, jak i wysoce złośliwymi. Brakuje oczywiście charakterystyki sonograficznej guza, jednakże elementem różnicującym może być zajęcie węzłów chłonnych i przerzuty do wątroby NETWD a NECLM czy NECHM, jednak tego typu obraz może być widoczny również w raku przewodowym o tej lokalizacji.

Należy zaznaczyć, że mimo znaczącego postępu technologicznego w sprzęcie USG, z wykorzystaniem m.in. techniki dopplerowskiej, badanie to jest niewystarczająco czułe, szczególnie w detekcji drobnych guzów NET trzustki. W niektórych przypadkach badanie to jest

jednak wysoce pomocne w ocenie zajęcia okołotrzustkowych i regionalnych węzłów chłonnych, których wymiary wynoszą poniżej 10 mm, co ma znaczenie w określeniu stopnia zaawansowania nowotworu. Z badań sonograficznych wynika, że optymalną metodą do obrazowania trzustki, szczególnie w zmianach NETWD (WHO typ Ia i Ib) jest endoskopowe badanie USG (EUS), które jest metodą z wyboru w guzach trzustki [3, 5, 13, 19–21]. Dodatkowo z uwagi na częste trudności w obrazowaniu trzustki (warunki anatomiczne badania) oraz małą standaryzację badań USG, każdorazowo ocena stopnia zaawansowania nowotworu przed leczeniem powinna być uzupełniona o badanie scyntygraficzne SRS oraz spiralną TK [4, 7].

### Endoskopowe badanie USG – EUS

Wykorzystanie przetworników szerokopasmowych (5–10 MHz), nowe metody obróbki danych oraz powszechne wprowadzenie techniki dopplerowskiej, jak również bliskość narządu w badaniu EUS stanowią o bardzo wysokiej wartości tej metody w detekcji guzów NET trzustki. Zdolność rozdzielcza obecnie używanego sprzętu umożliwia detekcję zmian o wymiarach ok. 5 mm. Czulość badania EUS w detekcji NETWD o typie insulinoma waha się od 80 do 93% w przypadku guzów zlokalizowanych w głowie i w trzonie, przy czym czulość wynosząca ponad 90% jest rejestrowana w obecnych opracowaniach (ryc. 2). Znaczco niższa jest w przypadku guzów położonych obwodowo w ogonie trzustki, gdzie czulość spada do 75–80%. Guzy trzustki w badaniu EUS są dobrze odgraniczone, hipoechogeniczne i dość homogenne. W przypadku guzów o typie NETWD (WHO Ia i Ib) zarówno sekrecyjnych, jak i niesekrecyjnych, technika ta jest optymalna z uwagi na praktycznie nieinwazyjny charakter badania, bardzo wysoką czulość oraz swoistość. Obecnie badanie to wparto angiografię guzów sekrecyjnych trzustki [4–7].

Należy zaznaczyć, że w przypadku guzów położonych w bezpośrednim sąsiedztwie trzustki, np. w obrębie dwunastnicy, w przebiegu wielogniskowego gastrinoma czulość spada do 50%. Dodatkowo badanie tego typu charakteryzuje się niewystarczającą czulością w ocenie stadium zaawansowania guzów NECLM czy NECHM (WHO typ II i III). W celu potwierdzenia obecności guza wymagane są techniki anatomicznego obrazowania tomograficznego (TK i MR) oraz badania czynnościowe (głównie scyntygrafia receptorów somatostatynowych – SRS).

### Śródoperacyjne badanie USG

Badanie śródoperacyjne USG ma podobną, jak endoskopowe USG (EUS), czulość w detekcji drobnych zmian

w trzustce, głównie w poszukiwaniu łagodnych insulinoma (WHO typ I) [18]. Czulość badania, w połączeniu z chirurgiczną śródoperacyjną oceną palpacyjną wynosi do 97% [17]. Dodatkową zaletą może być ocena zmian w wątrobie, w przypadku drobnych ognisk położonych pozatrzustkowo. W przypadku gastrinoma czulość badania w obrębie trzustki wynosi prawie 100%, natomiast przy położeniu pozatrzustkowym czulość spada do 58% [22]. Kolejnym klinicznym wykorzystaniem badania śródoperacyjnego USG jest ocena trzustki w przypadku guzów wielogniskowych u chorych z zespołem MEN-1 czy VHL, gdzie rozległość zabiegu operacyjnego resekcji trzustki jest ustalana na podstawie detekcji zmian w badaniu śródoperacyjnym USG [18].

### Tomograficzne badania anatomiczne

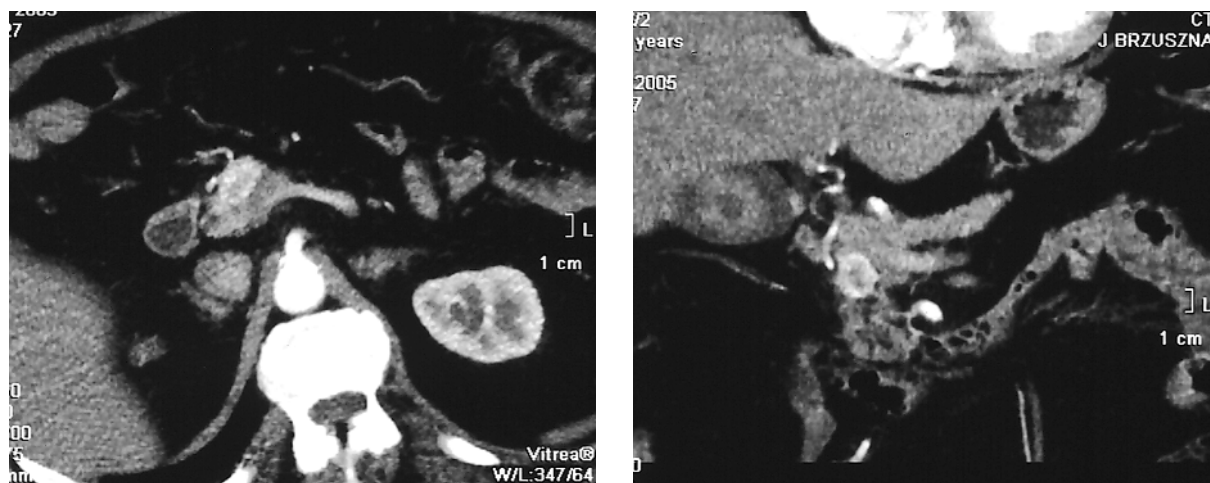
#### Spiralna wielorzędowa tomografia komputerowa (TK)

Badania anatomiczne z użyciem techniki tomograficznej są standardem w lokalizacji i ocenie stadium zaawansowania nowotworu o typie NET w obrębie trzustki [3–8]. Podstawową techniką badawczą jest tomografia komputerowa (TK) z wykorzystaniem systemów wielorzędowych (ang. MDCT – *multidetector computed to-*



**Ryc. 2.** Endoskopowe badanie USG – EUS (6–10 MHz), u 52-letniej chorej z guzem głowy trzustki, NETWD (WHO Ia, o typie insulinoma, sekrecyjny). W obrazie EUS widoczny hipoechogeniczny owalny guz dobrze odgraniczony (obraz dzięki uprzejmości dr Małgorzaty Degowskiej, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, CSK MSWiA, Warszawa)

**Fig. 2.** Endoscopic ultrasound – EUS (6–10 MHz), in 52 years old female with pancreatic head tumour, NETWD (WHO Ia, insulinoma, secretor). A hypoechoic oval mass within head of the pancreas (courtesy of Małgorzata Degowska M.D., Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, CSK MSWiA, Warszawa)



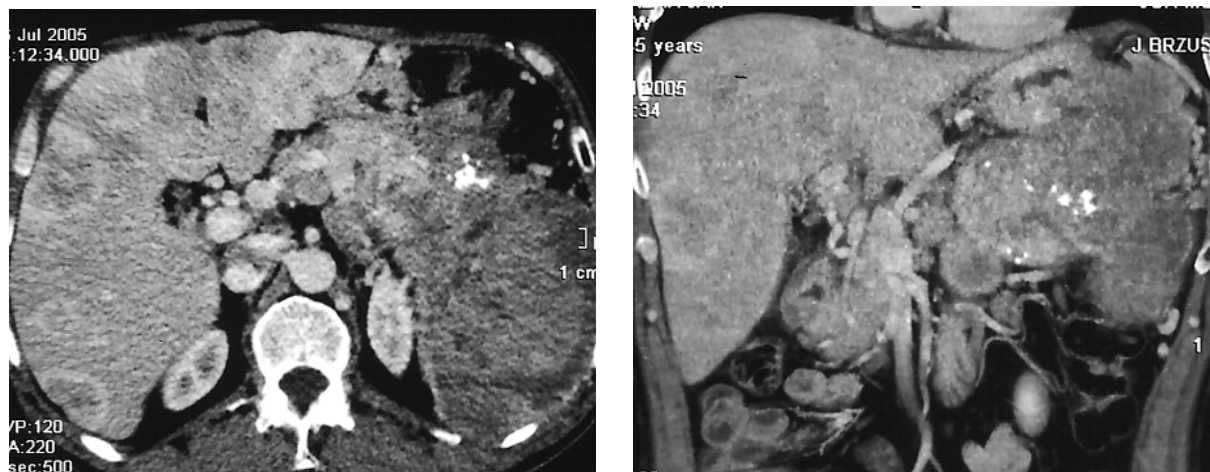
**Ryc. 3.** Standardowe badanie TK trzustki, po podaniu środka kontrastowego, faza tętnicza badania, u 72-letniej chorej z guzem głowy trzustki NETWD (WHO Ia – insulinoma, sekrecyjny). Hiperdensyjny guz widoczny 40 s od podania środka kontrastowego, projekcja poprzeczna (a) oraz projekcja czołowa (b)  
**Fig. 3.** Standard CT scan of the pancreas after i. v. contrast enhancement, arterial phase of the study, in 72 years old female with pancreatic head tumour, NETWD (WHO Ia – insulinoma, secretor). A hyperdensity mass seen within head of the pancreas 40s after i. v. contrast enhancement, axial view (a) and coronal view (b)

mography) z wolumetryczną (objętościową) akwizycją danych. Wykorzystanie odpowiednich technik oraz modulacji intensywności wiązki pozwala ograniczyć dawkę promieniowania jonizującego otrzymywaną przez pacjenta. Nowoczesne systemy wielorzędowe (obecny standard to układy 16-rzędowe), pozwalają na skrócenie czasu badania nawet do 20 s w przypadku badania całego tułowia. Tak szybka akwizycja pozwala na zminimalizowanie artefaktów ruchowych (głównie oddechowych). Następnie cienkie warstwy przekroju poprzecznego (zwykle 1 mm) pozwalają na lepszą rozdzielczość w osi długiej, co procentuje wysoką jakością obrazów zreformatowanych w dowolnej płaszczyźnie. Technika ta umożliwia dokładną ocenę nawet drobnych zmian, poniżej 10 mm [21–23]. Akwizycja cienkich przekrojów poprzecznych umożliwia z ogromną dokładnością tworzenie obrazów trójwymiarowych 3D, za pomocą techniki *volume rendering*. Tego typu obrazy pomocne są w ustaleniu strategii postępowania chirurgicznego [21].

Kolejną zaletą układów wielorzędowych jest możliwość optymalnego użycia środków kontrastowych w badaniu. W przypadku guzów neuroendokrynych trzustki, posiadających dobrze rozwiniętą sieć patologicznego unaczynienia, badanie po podaniu środka kontrastowego ma bardzo duże znaczenie różnicujące. W badaniu przed podaniem środka kontrastowego, z uwagi na izodensyjny obraz, guzy tego typu nie są widoczne w obrębie mięszu trzustki. Po podaniu *i.v.* środka kontrastowego, następuje wczesne jego napłynięcie przez sieć naczyń patologicznych guza, co widoczne jest

w fazie tętnicznej badania, ok. 30 s od początku podania środka kontrastowego. Wzmożony przepływ w guzie może być widoczny tylko w fazie tętnicznej badania lub przedłużać się o kolejne kilkadziesiąt sekund do fazy wrotnej badania (60–90 s), po tym czasie praktycznie guz zlewa się z prawidłowym mięszem trzustki. Wydaje się, że optymalna sekwencja czasowa dla uwidocznienia guzów neuroendokrynych w trzustce to okres pomiędzy 40. a 70. s badania po podaniu środka kontrastowego. Dlatego przed wprowadzeniem nowoczesnych systemów szybkiej akwizycji wraz z oceną przepływu w fazie tętnicznej i wrotnej badania tomografia komputerowa miała stosunkowo niską czułość [4, 7, 23–25].

W przypadku NETWD (WHO I) o typie insulinoma w trzustce obecne badanie TK ma czułość 85–94% i wzrasta do 100% przy użyciu dodatkowo endoskopowej ultrasonografii – EUS [20, 21, 26] (ryc. 3a i b.). Kolejną ogromną zaletą tego typu badań jest możliwość obrazowania całego tułowia, co ma znaczenie w poszukiwaniu zmian pozatrzustkowych oraz w ocenie stadium zaawansowania nowotworu. W przypadku guzów NETWD (WHO typ Ib), NECLM czy NECHM (WHO typ II i III) każdorazowo należy rozszerzyć protokół badania na cały tułów, z uwzględnieniem fazy tętnicznej i wrotnej badania wątroby i trzustki. Guzy trzustki o typie NECLM i NECHM mogą osiągać duże rozmiary, w przypadku guzów niesekrecyjnych (bez określonego zespołu klinicznego) położonych w dystalnym odcinku trzonu, czy ogonie, ich wielkość może przekraczać nawet kilkanaście centymetrów (ryc. 4a i b.). W przypadku



**Ryc. 4.** Standardowe badanie TK wątroby, po podaniu środka kontrastowego, faza wrotna badania u 44-letniego chorego z nieoperacyjnym guzem ogona trzustki NECLM (WHO II – niesekrecyjny). W badaniu TK widoczny masywny guz trzonu i ogona trzustki infiltrujący śledzionę z heterogennymi zwapnieniami, przemieszczeniem i kompresją lewej nerki, licznymi hiperdensyjnymi przerzutami w wątrobie oraz zmienionymi przerzutowo węzłami chłonnymi jamy brzusznej. Standardowa poprzeczna projekcja badania (a) i projekcja czołowa (b)

**Fig. 4.** Standard CT scan after i. v. contrast enhancement, portal phase of the study, in 44 years old male with non-respectable pancreatic tail tumour, NECLM (WHO type II, non-secretor). Very large pathological mass seen within pancreatic tail and body with spleen infiltration, heterogenous calcification, compression of the left kidney, multiple liver deposits and abdominal lymph nodes involvement. Standard axial view (a) and coronal view (b)

guzów głowy trzustki i proksymalnego trzonu wymiary guza nie są tak duże, ale zwykle zmiany te mogą przekraczać 5 cm, nie powodując znaczących klinicznych objawów, które są typowe dla raka trzustki, takie jak wyniszczenie nowotworowe czy żółtaczkę [26, 27].

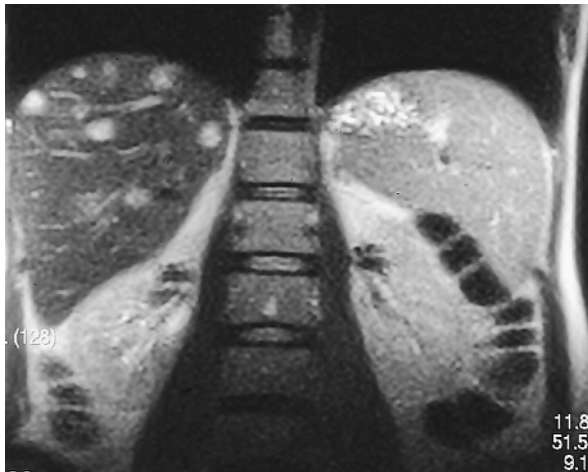
Patologiczna masa guza może w sposób istotny przemieszczać struktury jamy brzusznej, powodując przemieszczenie nerki czy śledziony, rzadziej spotykane jest naciekanie tych struktur. Dodatkowo guz może być wtopiony w struktury naczyniowe przyległej przestrzeni zaotrzewnowej. W przypadku zaawansowanych guzów NECLM trzustki ich resekcyjność jest zwykle ograniczona. Dokładna analiza rozległości guza w przypadku zaawansowanych postaci nowotworu jest niezbędna do określenia możliwości zabiegu operacyjnego. Należy podkreślić, że z uwagi na biologię guzów NET, operowanie dużych zmian z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych oraz dodatkowo z widocznymi przerzutami odległymi w wątrobie jest stosowane jako opcja terapeutyczna, co jest odmiennym schematem postępowania niż w przypadku raka przewodowego trzustki [27].

Z uwagi na nieco inną biologię guzów NECLM (WHO II) pochodzących z trzustki (guz przedniego odcinka prajelita) niż zmian pochodzących ze środkowego odcinka

prajelita (wg dawnej nomenklatury rakowiak jelita cienkiego), należy szczególnie dokładnie ocenić obecność przerzutów w układzie kostnym. Guzy wychodzące z przedniego odcinka prajelita, w tym guzy trzustki, są bardziej agresywne i mają gorsze rokowanie, dając często przerzuty do kości, o charakterze osteosklerotycznym, czy mieszanym osteosklerotyczno/osteolitycznym [3–7]. Liczba i wielkość zmian przerzutowych do kości często nie jest skorelowana z obecnością rozległości choroby w innych narządach.

Guzy o typie NECHM oraz NEC/adenoca (WHO III i IV) są z reguły bardzo agresywne [3, 5]. Ich naturalny rozwój przy osiągnięciu znacznych rozmiarów, co jest charakterystyczne dla guzów NET w zaawansowanych postaciach, powoduje objawy niedrożności przewodu pokarmowego czy obstrukcji dróg żółciowych, co jest bardziej charakterystyczne dla raka przewodowego trzustki. Postępujące objawy kliniczne z medianą przeżycia wynoszącą 9–12 mies., niezależnie od stosowanego leczenia, są charakterystyczne dla tego typu guzów [3–7].

Podsumowując, podstawowa technika anatomicznego tomograficznego obrazowania trzustki, jakim jest wielorzędowa spiralna TK, stanowi cenne uzupełnienie



**Ryc. 5.** Badanie MR wątroby u 46-letniej chorej z guzem trzonu trzustki (NECLM (WHO II, sekrecyjny – gastrinoma). Badanie MR wykazało liczne hiperintensywne ogniska w wątrobie w obrazach T2-zależnych (FSE) *fat/sat*, projekcja czołowa

**Fig. 5.** MRI examination, using FSE T2 weighted images (*fat/sat*), in 46 years old female, with pancreatic body tumour, NECLM (WHO II, secretor – gastrinoma). Multiple liver hiperintensive deposits seen in coronal view

EUS w przypadku NETWD (WHO Ia i Ib). W przypadku guzów NECLM i NECHM oraz postaci mieszanych (WHO typ II, III i IV) jest podstawową techniką obrazowania strukturalnego, w ocenie zmiany pierwotnej, określenia stadium zaawansowania nowotworu oraz w ocenie skuteczności terapii. Powtarzalność oraz standaryzacja protokołu badania TK, umożliwiają z dużą precyzją określenie wielkości zmian przed i po terapii.

Dokładna całościowa ocena badania TK powinna być analizowana łącznie z badaniem czynnościowym receptorów somatostatynowych (SRS). Technika ta zostanie omówiona w dalszej części artykułu.

### Rezonans magnetyczny

Udoskonalenie sprzętu poprzez postęp technologiczny w oprogramowaniu oraz wprowadzenie nowych dożylnych środków kontrastowych, przyczyniło się do większego wykorzystania MR w diagnostyce guzów o typie NET. W guzach GEP NET trzustki znaczącą rolę MR jest diagnostyka zmian ogniskowych w jej obrębie [24–26]. Wykorzystuje się następujące obrazy: T1-zależne echa spinowego (SE) z saturacją tłuszczu (*fat/sat*), badania dynamiczne T1-zależne echa gradientowego (GRE), po podaniu środka kontrastowego (gadolin), standardowe badania T1-zależne SE po podaniu środka

kontrastowego, dodatkowo wykorzystuje się obrazy T2-zależne z saturacją tłuszczu (*fat/sat*) szybkiego echa spinowego (FSE) [25, 26, 28, 29]. W badaniu SE w obrazach T1-zależnych (*fat/sat*) zmiany o typie NET w obrębie trzustki są hipointensywne w stosunku do prawidłowego mięszu trzustkowego, natomiast w obrazach T2-zależnych (FSE) patologiczne ogniska są hiperintensywne. Dużą wartość mają obrazy T1-zależne SE (*fat/sat*) po podaniu środka kontrastowego, widoczne często z homogennym intensywnym wzmocnieniem. Czulość badania MR wynosi ok. 90%. W przypadku zmian pozatrzustkowych czulość badania znacząco spada [25, 26].

W ocenie stadium zaawansowania nowotworu, szczególnie w poszukiwaniu zmian ogniskowych w wątrobie, badanie MR ma podobną czulość jak nowoczesna wielorzędowa spiralna TK. Wydaje się, że przy identyfikacji bardzo drobnych zmian poniżej 10 mm MR może być bardziej przydatną techniką. Duże znaczenie ma wykorzystanie obrazów T2-zależnych FSE (*fat/sat*) wątroby w płaszczyźnie czołowej (ryc. 5.). W przypadku mało charakterystycznych obrazów uzyskanych z sekwencji przedstawionych powyżej oraz innych badań strukturalnych, badanie MR dysponuje dodatkową opcją obrazowania, tzw. *przesunięcia chemicznego* (ang. *chemical shift*). Należy podkreślić, że ok. 20–25% patologicznych ognisk w wątrobie, pochodzących z guzów GEP-NET trzustki, nie ma klasycznego wzmocnienia w fazie tętnicznej oraz wrotnej badania TK [27], co może się wiązać z mało charakterystycznym obrazem w sekwencjach SE czy GRE przed i po podaniu środka kontrastowego. W konsekwencji prowadzi do błędnej oceny stadium zaawansowania nowotworu. W takich przypadkach użycie przesunięcia chemicznego umożliwi ocenę ilości lipidów w zmianie ogniskowej i stwierdzenie jej prawdopodobnego charakteru. Z reguły guzy NET oraz ich przerzuty posiadają wysoką komponentę lipidową, co jest elementem różnicującym tego typu zmiany [7].

Badanie MR jest wykorzystywane do oceny stadium zaawansowania nowotworu w obrębie klatki piersiowej, gdzie bardziej precyzyjnie różnicuje struktury naczyniowe oskrzeli od drobnych zmian ogniskowych. Na podstawie obrazów T2-zależnych FSE (*fat/sat*) oraz STIR (ang. *short tau inversion recovery*) różnicuje się struktury naczyniowe od drobnych zmian patologicznych. Charakterystyczną cechą obrazów T2 i STIR jest bardzo wysoki sygnał ze zmian o tym typie [7, 26, 28].

Poprawę czulości detekcji zmian przerzutowych w wątrobie w przypadku NECLM i NECHM trzustki może przynieść wykorzystanie nowych środków kontrastowych. Powszechnie wykorzystywane środki kontrastowe, oparte na gadolinie są stosunkowo mało swoiste i charakterystyka ich wzmocnienia jest podobna do ob-



razów widocznych w tomografii komputerowej. Wykorzystanie nowych środków kontrastowych wiążących się, np. z hepatocytami (*Mn-DPDP mangafodipir-tri-sodium*) może się przyczynić do poprawienia czułości w detekcji zmian ogniskowych w wątrobie [29]. Istotą tego badania jest wbudowanie się kompleksu do komórek wątrobowych i uzyskanie wysokiego sygnału w obrazach T1-zależnych wątroby oraz braku sygnału w obrębie ognisk patologicznych.

Kolejną bardzo ważną rolę badania MR w ocenie stadium zaawansowania nowotworu jest standardowe badanie kręgosłupa, które jest powszechnie uznawane za optymalne badanie, obok FDG-PET, w ocenie przerzutów do kości. Standardowe techniki badania MR kręgosłupa, stanowią często uzupełnienie innych badań, takich jak TK, SRS czy wręcz klasycznej scyntygrafii kości z użyciem znaczników osteotropowych.

### Badania czynnościowe

Cechą charakterystyczną guzów NET jest nadekspresja receptorów somatostatynowych (sst). Aktywacja receptora przez jego ligandy, jak np. natywną somatostatynę czy liczne znane syntetyczne analogi, działa hamująco na wiele procesów trawiennych, czy motorykę jelitową oraz oddziałuje na komórki guza. Działanie hamujące proliferację komórek guza jest mniej udokumentowane [3–7, 30–34]. Dzięki obecności różnych typów transbłonowych receptorów peptydowych, w zmianach pierwotnych oraz przerzutach, dodatkowo dzięki obecności mechanizmu transbłonowego wychwytu amin biogennych, guzy neuroendokryne trzustki mogą być diagnozowane oraz w wybranych przypadkach leczone za pomocą tzw. zimnych i gorących (znakowanych radioizotopowo) ligandów receptora somatostatynowego [33–36].

#### Scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS)

Guzy sekrecyjne trzustki (insulinoma, gastrinoma, glukagonoma, VIP-oma, somatostatinoma itp.) oraz zdecydowana większość guzów niesekrecyjnych – wg obecnej nomenklatury WHO z 2000 r. guzy trzustki o typie NETWD i NECLM (WHO typ I i II) – posiadają ekspresję czynnego receptora somatostatynowego. Guzy trzustki o typie NECHM (WHO typ III) często posiadają nieaktywną formę receptora lub niewystarczające stężenie receptora na błonie komórkowej, co w dużym procencie uniemożliwia wykorzystanie scyntygrafii receptorów somatostatynowych w diagnostyce oraz w terapii z wykorzystaniem celowanej terapii radioizotopowej [3–9, 30–38].

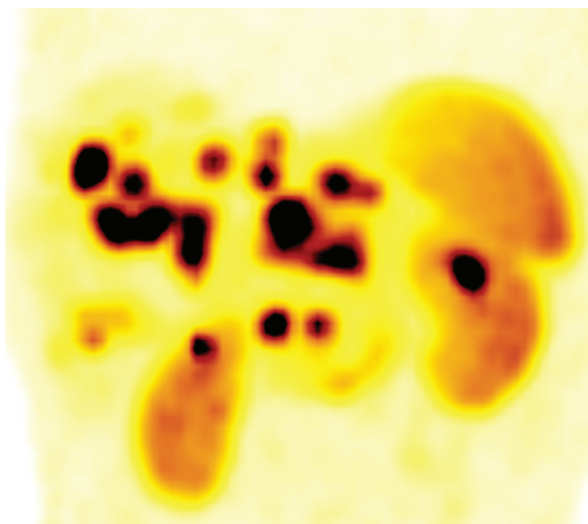
Badanie scyntygraficzne receptorów somatostatynowych polega na swoistym łączeniu syntetycznych analogów somatostatyny z transbłonowym białkiem receptorowym. Natywna somatostatyna jest cyklicznym pepty-

dem 14- lub 28-aminokwasowym, który po związaniu się ze specyficznym receptorem (sst), ma działanie hamujące na motorykę jelit oraz czynność sekrecyjną. Obecność receptorów (sst) stwierdzono w OUN, układzie pokarmowym oraz w wielu komórkach o neuroendokrynym pochodzeniu, dodatkowo na limfocytach. Wyróżnia się 5 typów receptora somatostatynowego. Strukturalnie receptory tego typu należą do receptorowych transbłonowych białek grupy G, z częścią zewnętrzną wiążącą ligand oraz częścią wewnętrzną odpowiedzialną za transdukcję sygnału wewnątrz komórki [30]. Z uwagi na to, że natywna somatostatyna ma czas biologicznego półtrwania ok. 1–2 min, dla celów diagnostycznych opracowano syntetyczne analogi somatostatyny, wiążące się swoiście z receptorem somatostatynowym. Najważniejsze preparaty z tej grupy to oktreotyd (Octreotide) oraz lanreotyd (Lanreotide) [39–41].

Analogi te swoiście wiążą się z określonym typem receptora sst. Obecnie stosowane analogi łączą się głównie z receptorem typu 2 i 5, w małym stopniu z 3. Wiązanie się z receptorem zostało wykorzystane w diagnostyce i leczeniu guzów neuroendokrynych, w tym GEP NET trzustki (ryc. 6.). Przy znakowaniu radioizotopem ligandu (analogu somatostatyny) wykorzystuje się chelator, a otrzymany kompleks stosuje się w praktyce klinicznej. Najważniejsze radiofarmaceutyki wykorzystywane do badania SRS, to: [<sup>111</sup>In-DTPA<sup>0</sup>] Octreotide, (OctreoScan™ Tyco, NL), <sup>99m</sup>Tc HYNIC-Tyr<sup>3</sup>-octreotide (Tektrotyd, OBRI Polatom, PL) i <sup>99m</sup>Tc HYNIC-Tyr<sup>3</sup>-octreotate (HYNIC-TATE, OBRI Polatom, PL) oraz <sup>99m</sup>Tc Depreotyd (NeoSPECT, Amersham-Health, UK) [33–35].

Pierwszy z nich jest klasycznym radioznacznikiem w diagnostyce guzów NET, dwa kolejne z powodu wyższego powinowactwa do receptora (sst2) oraz optymalnej charakterystyki fizycznej radioizotopu (<sup>99m</sup>Tc), są wygodniejsze w użyciu i dodatkowo dają technicznie lepsze obrazy. Czwarty z preparatów znalazł zastosowanie głównie w diagnostyce niezdeteminowanych guzów w obrębie klatki piersiowej, również o typie NET. W przypadku guzów NET trzustki może być wykorzystany w udokumentowanym guzie NET przy braku ekspresji sst2 (negatywne badanie OctreoScan™ lub <sup>99m</sup>Tc Tektrotyd czy <sup>99m</sup>Tc HYNIC TATE), w kierunku poszukiwania ekspresji receptora sst5.

W zależności od układu receptorowego nowotworu trzustki czułość i swoistość SRS może ulegać zmianie. Przyjmuje się, że wynosi ona 85–95%, przy wykorzystaniu standardowych znaczników opisanych powyżej [31–34]. Zdolność wiązania znakowanych ligandów sst jest widoczna w zmianie pierwotnej w trzustce oraz zmianach przerzutowych, co ułatwia, przy obecnym aktywnym receptorze, identyfikację ognisk patologicznych. Jak wcześniej podkreślono, zwykle wysoka czułość badania SRS



**Ryc. 6.** Scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS  $^{99m}\text{Tc}$  HYNIC –TATE), u 32-letniej chorej z nieoperacyjnym guzem głowy trzustki NECLM (WHO II). Badanie tomograficzne SPECT, projekcja czołowa. W badaniu widoczne ogniska intensywnego patologicznego gromadzenia radioizotopu obejmujące guz głowy trzustki, liczne przerzuty do wątroby oraz przerzuty do węzłów chłonnych jamy brzusznej. Niskie fizjologiczne gromadzenie w śledzionie i nerkach

**Fig. 6.** Somatostatin receptor scintigraphy (SRS  $^{99m}\text{Tc}$  HYNIC TATE), in 32 years old female with non-resectable pancreatic head tumour, NECLM (WHO type II, non-secretor). Tomographic image (SPECT) – coronal view. A multiple intensive pathological foci of radiotracer uptake seen within pancreatic tumour mass, liver deposits and abdominal lymph nodes. A weak physiological uptake of the tracer seen within spleen and both kidneys

w guzach neuroendokrynych trzustki, może być dużo niższa w zależności od typu guza. Klasycznym przykładem braku ekspresji sst2, jest insulinoma wychodzący z komórek  $\beta$  z dominującą ekspresją receptora sst1 i sst4, następnie guzy trzustki wychodzące z komórek  $\delta$  z nadekspresją podtypu sst5, w tym przypadku optymalnym jest użycie  $^{99m}\text{Tc}$  Depreotydu. Ograniczeniem standardowej metody SRS może też być wielkość zmiany. Zdolność rozdzielcza badań scyntygraficznych jest dużo niższa niż metod obrazowania anatomicznego, jednak decydujące znaczenie ma aktywność receptora oraz jego gęstość, co w praktyce oznacza detekcję nawet drobnych ognisk z wysokim stężeniem receptora, z uwagi na wysoką akumulację radioizotopu w guzie [31–28].

Kolejnym zagadnieniem jest stopień zróżnicowania histologicznego guzów trzustki. Jak wcześniej opisano, guzy o typie NECHM bardzo często tracą receptor lub istnieje nieaktywna forma receptora, dająca w efekcie brak wiązania znakowanego ligandu, czyli badanie fałszywie ujemne przy wykorzystaniu standardowych radioizotopów, jakimi są znakowane analogi receptora sst2 [30–34]. W takim przypadku wydaje się celowe dodatkowe badanie z wykorzystaniem  $^{99m}\text{Tc}$  Depreotydu (NeoSPECT). Badanie ma znaczenie kliniczne z uwagi na potencjalne wykorzystanie znakowanych ligandów w terapii za pomocą  $^{90}\text{Y}$  DOTA LAN [43].

W zdecydowanej większości guzów o typie NETWD trzustki, poza insulinoma, obserwuje się wyraźne gromadzenie radioizotopu. Wykorzystanie standardowej techniki tomograficznej SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) znacznie poprawia czułość w detekcji nawet małych guzów oraz umożliwia dokładną lokalizację guza. Dodatkowo w przypadku guzów o typie NETWD, niezdeteminowanych w momencie diagnozy (WHO Ib), znalezienie w badaniu scyntygraficznym ognisk patologicznego gromadzenia powoduje przeklasyfikowanie do kolejnej grupy NECLM (WHO typ II).

W przypadku guzów NECLM (WHO typ II), gdzie najczęściej w badaniu scyntygraficznym chodzi o ustalenie obecności czynnego receptora oraz ocenę stopnia zaawansowania nowotworu, badanie często obrazuje niehomogenną dystrybucję receptora w obrębie guza. Kierunkowe porównanie z badaniami anatomicznymi, szczególnie TK czy MR, jest pomocne w celu ustalenia wielkości zmian i stosunków anatomicznych. Duże, nieoperacyjne guzy trzustki bardzo często charakteryzują się niejednorodnym gromadzeniem radioizotopu, może być to związane z heterogenną dystrybucją receptora oraz ze zmianami wstecznymi.

Kolejnym ważnym elementem diagnostyki SRS guzów NET trzustki jest określenie układu receptorowego w trakcie leczenia zaawansowanych postaci guza. Leczenie to obejmuje chemioterapię oraz użycie zimnych czy gorących analogów somatostatyny u chorych, u których brak efektów standardowego leczenia. W trakcie naturalnej historii przebiegu nowotworu NET trzustki jego biologia może ulegać zmianie, co jest widoczne w układzie receptorowym guza, szczególnie dotyczy to guzów leczonych analogami somatostatyny, gdzie może pojawić się zjawisko tachyfilacji (braku reaktywności receptora na podawane analogi). W takim przypadku badanie to, w połączeniu z danymi klinicznymi, wskazuje na brak możliwości kontynuacji takiego leczenia z powodu nieaktywnego receptora i/lub jego utratę wraz konwersją guza do postaci bardziej agresywnej.

Każdorazowo badania obrazowe, w tym badania SRS, wykonuje się co pół roku, u wszystkich chorych z potwierdzonym nowotworem (WHO Ib, II i III). Badanie kontrolne u chorych po leczeniu zaawansowanych postaci guza wykonuje się po 2–3 mies. od zakończenia terapii. W badaniu SRS guzów neuroendokrynych trzustki, każdorazowo dokonuje się obrazowanie całego ciała oraz wykorzystuje się technikę tomograficzną SPECT, jamy brzusznej, ale w przypadku zmian przerzutowych w klatce piersiowej oraz jamie brzusznej dokonuje się akwizycji tomograficznej obu. Przy wykorzystaniu znaczników technetowych i nowych algorytmów rekonstrukcji iteracyjnej uzyskuje się obrazy bardzo dobrej jakości.

Obecność aktywnego receptora somatostatynowego jest spotykana w innych schorzeniach, niemających podłoża neuroendokrynnego. Należy każdorazowo ustalić potencjalne przyczyny fałszywie dodatniego obrazu. Najczęściej przypadki badań fałszywie dodatnich występują podczas infekcji górnych dróg oddechowych (np. grypa – najprawdopodobniej aktywacja miejscowa limfocytów), reumatoidalnego lub innego pochodzenia zapalenia w obrębie stawów, sarkoidozy, ziarniniaka Wegenera oraz gruźlicy. Dodatkowo przypadki badań fałszywie dodatnich obejmują chorych po leczeniu konwencjonalną radioterapią, co powoduje lokalne gromadzenie w płucach oraz u chorych po świeżych operacjach chirurgicznych – gdzie następuje akumulacja w bliźnie [37].

Diagnostyka SRS guzów trzustki obejmuje dodatkowo diagnostykę guzów neuroendokrynych w przebiegu zespołów MEN-1, neurofibromatozy typu I oraz choroby von Hippel-Lindau (VHL). Główne kliniczne wskazania do wykonania badania SRS guzów neuroendokrynych trzustki:

- potwierdzenie obecności guza widocznego w badaniach anatomicznych z określeniem jego charakteru neuroendokrynnego poprzez ekspresję receptora somatostatynowego;
- ocena stadium zaawansowania po identyfikacji zmiany pierwotnej w trzustce;
- ocena progresji choroby u chorych ze znaną chorobą;
- selekcja chorych do leczenia za pomocą analogów somatostatyny *zimnych* (Sandostatin LAR, Somatuline PR, Lanreotide Autogen) lub *gorących*, znakowanych radioizotopami ( $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  DOTA TOC,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  DOTA TATE,  $^{90}\text{Y}$ , DOTA LAN);
- przewidywanie odpowiedzi na tego typu leczenie;
- ocena skuteczności leczenia chirurgicznego, chemioterapii i celowanej terapii radioizotopowej.

Obecnie uważa się, że badanie SRS przy klinicznym podejrzeniu guza GEP NET trzustki widocznego w bada-

niu EUS, powinno być jednym z pierwszych badań obrazowych w celu określenia obecności receptorów somatostatynowych oraz oceny stadium zaawansowania nowotworu [3–7].

### Pozytonowa emisyjna tomografia – PET

Wykorzystanie PET – pozytonowej emisyjnej tomografii, w diagnostyce guzów trzustki o typie NET, w polskich warunkach jest ograniczone. Jedyne urządzenie tego typu pracuje w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Większość guzów o typie NETWD oraz NECLM trzustki, odznacza się stosunkowo niską utylizacją glukozy i dlatego wykorzystanie najbardziej popularnego radioizotopu w technologii PET, jakim jest  $^{18}\text{F}$ FDG (Fluoro-deoksyglukoza), jest ograniczone [44]. Wyjątkiem mogą tu być guzy o typie gastrinoma (NECLM), często guz ten w swej aktywnej postaci charakteryzuje się zachowanym patologicznym gromadzeniem FDG [37, 44]. Radioizotop ten jest jednak wykorzystywany z powodzeniem w guzach o typie NECHM i postaciach mieszanych, jak rak neuroendokrynni i gruczolakorak [44]. Diagnostyka tego typu zmian, co zostało wcześniej opisane, jest utrudniona w standardowej SRS, z uwagi na brak aktywnego receptora i co za tym idzie – fałszywie ujemny wynik badania SRS. Wydaje się, że badanie FDG PET może być jedną z podstawowych technik diagnostyki obrazowej w tej grupie nowotworów trzustki [44]. Obdarzone jest ono wysoką czułością, z uwagi na agresywny charakter tego typu guzów, z charakterystyczną wysoką utylizacją glukozy, co umożliwia detekcję nawet stosunkowo drobnych ognisk przerzutowych. Guzy tego typu często reagują na chemioterapię, ocena efektów leczenia za pomocą FDG PET wydaje się bardziej precyzyjna niż standardowe metody anatomiczne.

Dzięki wprowadzeniu nowych radioizotopów badanie PET w guzach NET trzustki nabiera coraz większego znaczenia. Obecnie wykorzystywany jest podobny układ chelator ligand, jak w przypadku standardowych badań SRS, z tą różnicą, że radioizotopem jest pozytonowy emiter  $^{68}\text{Ga}$ . Kliniczne wykorzystanie znajdują następujące radioizotopy:  $^{68}\text{Ga}$  DOTA NOC i  $^{68}\text{Ga}$  DOTA TOC. Technologia jest bardziej czuła z uwagi na lepszą zdolność rozdzielczą, niż tradycyjne badanie SRS-SPECT. Jak dotychczas ograniczeniem jest koszt badania oraz mała liczba ośrodków dysponujących generatorami produkcji  $^{68}\text{Ga}$  [45–47]. Kolejnym radioizotopem wykorzystywanym sporadycznie w diagnostyce guzów NET trzustki jest  $^{18}\text{F}$ -6-fluoro-L-DOPA (DOPA-PET) w ocenie stadium zaawansowania nowotworu. Alternatywne badania radioizotopowe wykorzystują użycie znakowanych ligandów innych receptorów, m.in. cholecystokiny, bombezyny, gastryny, substancji P, czy neuropeptydu Y są w trakcie badań klinicznych [48].

### Scyntygrafia z użyciem mIBG

Meta-jodobenzylguanidyna (mIBG) jest pochodną guanidyny, substancja ta wnika do komórki z wykorzystaniem transbłonowego mechanizmu gromadzenia typu pierwszego [49, 50]. Znakowana  $^{131}\text{I}$  czy  $^{123}\text{I}$  mIBG jest wykorzystywana w diagnostyce guzów NET pochodzących głównie z rdzenia nadnerczy (guz chromochłonny), o położeniu wewnątrzadnerczowym czy pozanadnerczowym. Dodatkowo może być stosowana w guzach wychodzących z tkanki przyzwojowej. Guzy te, pochodzące z komórek chromofilnych, gromadzą mIBG [25].

Wykorzystanie mIBG w diagnostyce i w dalszej kolejności w leczeniu guzów NET trzustki jest bardzo małe. Większość guzów trzustki nie ma zachowanego gromadzenia tego radioizotopu. Jedynym wyjątkiem, który stosunkowo często posiada zachowane aktywne gromadzenie mIBG jest trzustkowy gastrinoma. Diagnostyka mIBG w tej grupie pacjentów ma znaczenie z uwagi na dodatkową opcję terapeutyczną, możliwą do wykorzystania w leczeniu zaawansowanych postaci guza [50].

W badaniach diagnostycznych wykorzystuje się preparat mIBG znakowany  $^{131}\text{I}$  lub  $^{123}\text{I}$ , ten drugi jest preferowany ze względu na charakterystykę fizyczną radioizotopu, pozwala na uzyskanie lepszej jakości obrazów, z wykorzystaniem obecnie stosowanego sprzętu, dodatkowo chory otrzymuje niższą dawkę radiacyjną. Z uwagi na bardzo wysoką cenę preparatu, jest on rzadziej wykorzystywany w polskich warunkach (stosowanie tylko u dzieci – ocena neuroblastoma) [49]. Główne wskazania do wykonania scyntyigrafii mIBG w guzach NET trzustki są następujące:

- detekcja, lokalizacja, ocena stadium zaawansowania (ang. *staging*) oraz obrazowy *follow-up* wybranych guzów o typie NET trzustki, wydaje się, że każdorazowo w ocenie guza o typie gastrinoma (WHO typ Ib, II i III);
- ocena odpowiedzi na leczenie  $^{131}\text{I}$  mIBG jako intensywność gromadzenia, liczby ognisk i ich rozległości, w porównaniu z badaniem wyjściowym;
- potwierdzenie obecności guza o typie NET w zmianach o niewiadomym pochodzeniu.

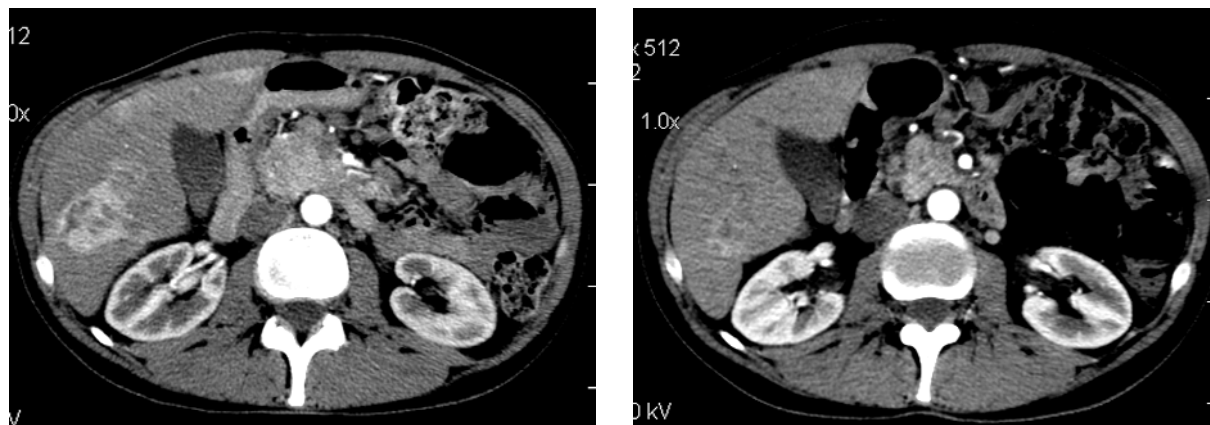
Sama technika obrazowania scyntyigrafii mIBG uwzględnia obrazowanie całego ciała (ang. WB – *whole body*), dodatkowo wykorzystuje się technikę tomograficzną SPECT. Standardowo badanie wykonuje się po 24 i 48 godz. po podaniu dożylnego radiofarmaceutyku, można też zbadać po 72 godz. lub nawet później. Technika SPECT poprawia diagnostyczną wartość badania, w szczególności w zakresie lokalizacji i obecności zmian w wątrobie. Badanie można ocenić łącznie z badaniami anatomicznymi wykorzystując fuzję obrazu.

### Fuzja obrazów tomograficznych

Dzięki obecnemu wykorzystaniu techniki cyfrowej w obrazowaniu, coraz częściej w praktyce klinicznej standardem staje się fuzja obrazów badania scyntygraficznego SRS czy mIBG wykonanego za pomocą techniki tomograficznej SPECT z tomograficznymi badaniami anatomicznymi TK czy MR. Z uwagi na dość niską zdolność rozdzielczą badań radioizotopowych użycie fuzji obrazów, gdzie na jednym obrazie uzyskujemy wynik badań anatomicznych oraz czynnościowych, jest pomocne i wygodne, a w praktyce przyczynia się do poprawy skuteczności diagnostycznej metod obrazowych.

### Celowana peptydowa terapia radioizotopowa w guzach NET trzustki

Leczenie chorych z guzem neuroendokrynnym trzustki, posiadającym ekspresję receptorów somatostatynowych, dało racjonalne podstawy do użycia celowanej terapii radioizotopowej. Obecnie w tego typu terapii używane są emitery promieniowania beta ( $^{90}\text{Y}$ ) lub beta i gamma ( $^{177}\text{Lu}$ ). Opracowano kilka kompleksów ligand – chelator, z których najważniejsze to: [DOTA, Tyr3] octreotide, (DOTA TOC), DOTA-lanreotide (DOTA LAN), [DOTA, Tyr3] oraz najnowszy o najwyższym powinowactwie do receptora sst2 octreotate (DOTA TATE) [33–37, 51]. Wszystkie te analogi posiadają zdolność do łączenia się z receptorami sst1-5 z różną siłą wiązania w zależności od dołączonego radioizotopu oraz różnym powinowactwem do poszczególnych podtypów receptora. Połączenie ligandu z  $^{90}\text{Y}$  posiadającym maksymalną energię 2,27 MeV daje maksymalną penetrację elektronów w tkankach miękkich do 11 mm średnio 3–4 mm. Pierwszym preparatem testowanym był  $^{90}\text{Y}$  DOTA TOC. Wieloośrodkowe badania koordynowane przez Europejski Instytut Onkologii w Mediolanie przetestowały skuteczność tego preparatu u 256 chorych na różnorodne guzy z ekspresją receptora somatostatynowego w badaniu SRS, z których znaczącą część stanowili pacjenci na guzy neuroendokrynnie trzustki. W testowanym protokole badawczym oceniono tolerancję i skuteczność leczenia przy wzrastających dawkach radioizotopu do kumulacyjnej wartości od 7,4 do 21,3 GBq na leczenie [52]. Przy podanych aktywnościach nie rejestrowano znaczących reakcji ubocznych, rejestrowano jedynie przejściową odwracalną (III stopnia wg NCI) toksyczność hematologiczną, przy użyciu maksymalnej dawki na jedno podanie wynoszące 5,1 GBq. Należy dodać, że u 80% chorych w momencie kwalifikacji do leczenia radioizotopowego stwierdzono progresję choroby oraz brak odpowiedzi na stosowaną dotychczas terapię. U 27% chorych stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie, a w pojedynczych przypadkach całkowitą odpowiedź na leczenie na podsta-



**Ryc. 7.** Standardowe badanie TK wątroby, po i.v. podaniu środka kontrastowego, faza wrotna badania u 38-letniego chorego z guzem głowy trzustki NECLM (WHO II, niesekrecyjny) oraz przerzutami do wątroby. Badanie TK wyjściowe przed leczeniem  $^{90}\text{Y}$  DOTA TATE (a), w badaniu widoczny guz głowy trzustki i patologiczne ogniska w wątrobie. Badanie kontrolne TK (b), 6 tyg. po zakończeniu terapii, redukcja wymiarów guza trzustki oraz znacząca redukcja wymiarów zmiany ogniskowej w wątrobie, wg kryteriów RECIST – częściowa odpowiedź na leczenie (PR). Klinicznie po 10 mies. obserwacji, bez cech aktywnej choroby

**Fig. 7.** Standard CT scan after i.v. contrast enhancement, portal phase of the study, in 38 years old male with pancreatic head tumour, NECLM (WHO type II, non-secretor) and liver deposits. CT scan before treatment of  $^{90}\text{Y}$  DOTA TATE (a) and control examination 6 weeks after finished of target radionuclide therapy (b). Reduction of the pancreatic tumour mass and significant reduction of dominant liver deposit, RECIST – partial response on treatment (PR). After 10 months of clinical follow-up without active disease

wie kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) [52].

Podobne badania z innymi ośrodków z zastosowaniem modyfikowanych protokołów i dawek terapeutycznych potwierdziły wysoki odsetek częściowej, w minimalnym procencie całkowitej odpowiedzi na leczenie. Szczególnie praca ośrodka z Bazylei, stwierdzająca 34-procentową skuteczność leczenia, potwierdza racjonalne wykorzystanie celowanej terapii radioizotopowej z użyciem  $^{90}\text{Y}$  DOTA TOC w tego typu guzach [53]. Jak w poprzednich badaniach, nie została wyodrębniona grupa chorych z rakami neuroendokrynymi trzustki.

Kolejnym radioznacznikiem był  $^{90}\text{Y}$ -DOTA LAN, testowany w wieloośrodkowym badaniu z udziałem 154 chorych, gdzie całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie osiągnięto u 14% chorych. Była ona niższa niż w przypadku wykorzystania  $^{90}\text{Y}$  DOTA TOC, co najprawdopodobniej związane było z niższym powinowactwem  $^{90}\text{Y}$  DOTA LAN do receptora sst-2 [43].

Obecnie w celowanej peptydowej terapii radioizotopowej wykorzystuje się analog o nazwie [Tyr3]octreotate (DOTA TATE), który posiada wyższe powinowactwo do receptora sst2, niż poprzednio używane analogi [54].

Z uwagi na koszty i powikłania chemioterapii, wprowadzenie celowanej peptydowej radioterapii za pomocą znakowanych analogów receptora sst ( $^{90}\text{Y}$  i  $^{177}\text{Lu}$  DOTA TA-

TE) może być stosowane jako alternatywne leczenie w guzach NET trzustki w każdym przypadku, w którym w guzie stwierdzono wysoką ekspresję receptora somatostatynowego, nawet bez użycia wstępnej chemioterapii (ryc. 7a i b.) [3, 5]. Terapia tego typu znalazła się w rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynych (ENETS) dotyczących terapii guzów neuroendokrynych wychodzących ze środkowego odcinka prajelita (*midgut carcinoid*) [3, 5]. Jak dotychczas brak dokładnego opracowania dotyczącego grupy chorych na NET trzustki. Raki neuroendokryne trzustki (guzy przedniego odcinka prajelita) są bardziej agresywne w porównaniu do guzów wychodzących z odcinka środkowego (*midgut carcinoid*). Standardem leczenia systemowego, przy braku możliwości leczenia chirurgicznego zaawansowanych postaci guzów NET trzustki, głównie NECLM (WHO typ II), jest chemioterapia za pomocą streptozotocyny oraz 5FU lub kombinacja streptozotocyny i adriamycyny [3–7]. Leczenie to jest prowadzone zarówno w guzach sekrecyjnych, jak i niesekrecyjnych.

W przypadku guzów neuroendokrynych trzustki z brakiem wystarczającej ekspresji receptora sst2 terapia z wykorzystaniem  $^{90}\text{Y}$  i  $^{177}\text{Lu}$  DOTA TATE jest ograniczona. Przy nadekspresji receptora sst5 znajduje zastosowanie inny radioznacznik  $^{90}\text{Y}$  DOTA LAN [43]. Leczenie

tego typu można zastosować po wykonaniu badania SRS za pomocą  $^{99m}\text{Tc}$  Depreotydu (NeoSPECT) z widoczną ekspresją sst5. Ekspresja tego typu receptora może być również w guzach NECHM, szczególnie w tych, które utraciły aktywny receptor sst2, na skutek leczenia analogami receptora somatostatynowego (tachyfilaksja). Dodatkowo ekspresja sst5 może być widoczna u części chorych na NECHM, gdzie wyjściowo brak jest aktywnej formy receptora sst2 [55].

Grupa chorych na zaawansowane postacie guzów NECHM (WHO typ III) ma złe rokowanie, z uwagi na dużą agresywność tych guzów. W leczeniu stosuje się chemioterapię z użyciem cisplatyny oraz etopozydu, leczenie za pomocą celowanej peptydowej terapii radioizotopowej jest stosunkowo rzadko wykorzystywane z powodu braku ekspresji aktywnych form receptora somatostatynowego.

W przypadku guzów NET pochodzących z odcinka środkowego prąjelita (*midgut*) stosuje się standardowo 2 lub 3 dawki co 8–9 tyg. do skumulowanej aktywności 14–15 GBq na terapię, co przy optymalnych warunkach, powoduje napromieniowanie komórek guza dawką do 600 Gy [52–54]. Mediana odpowiedzi na tego typu leczenie wynosi 30 mies. [7, 35, 55]. W przypadku guzów neuroendokrynych trzustki brak jest ustalonych standardów celowanej peptydowej terapii radioizotopowej i zwykle stosuje się podobny schemat, jak w przypadku guzów typu *midgut*. Modyfikacje terapii może obejmować liczbę podań oraz czas między nimi. Skumulowana dawka jest podobna, jak w przypadku guzów ze środkowego odcinka prąjelita. Aktywność ta jest limitowana potencjalną nefrotoksycznością wynoszącą 27 Gy oraz mielotoksycznością szpiku wynoszącą 3 Gy. Leczenie za pomocą  $^{90}\text{Y}$  DOTA LAN musi uwzględniać wyższą toksyczność preparatu na szpik, dlatego prowadzi się ją do skumulowanej aktywności 8,5 GBq.

Wydaje się, że celowana peptydowa terapia radioizotopowa zaawansowanych postaci guza neuroendokrynnego trzustki może być wykorzystana w każdym przypadku, w którym dotychczasowe leczenie systemowe nie jest skuteczne, brak jest tolerancji czy zgody chorego na tego typu leczenie oraz nowotwór posiada ekspresję receptora somatostatynowego [55].

Dalsze skuteczne niszczenie komórek guza można osiągnąć, podając dotętniczo radioizotop do naczynia zaopatrującego guz i zamykając je za pomocą standardowych technik angiograficznych. Metoda ta jest wykorzystywana w izolowanych zmianach przerzutowych do wątroby wychodzących z guzów NET, przy braku kontroli nowotworu innymi metodami. Działanie tego typu jest skuteczne z uwagi na kierunkowe napromieniowa-

nie tkanki guza dużą aktywnością radioizotopu oraz ograniczoną radiację pozostałych tkanek organizmu. Osiągnięte wyniki są wysoce zachęcające. Przy podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 1–1,2 GBq bezpośrednio do wątroby, uzyskuje się kontrolę nowotworu z medianą wynoszącą rok [56].

Dalszy rozwój celowanej peptydowej terapii radioizotopowej to wykorzystanie innych receptorów, czy układów receptorowych. Z uwagi na dość wysokie zróżnicowanie komórek w guzach o typie NET i ich specyficzny układ receptorowy wykorzystanie ligandów innych receptorów może okazać się równie skuteczne, jak leczenie za pomocą ligandów receptora somatostatynowego.

Pilotażowe prace badawcze oraz opracowania kliniczne wskazują na potencjalne użycie ligandów receptora dla cholecystokininy (CCK-B), gastryny (GRP), substancji P, bombezyny, neuropeptydu Y (NPY – Y1) i VIP [15]. Użycie  $^{90}\text{Y}$  CCK-B u 8 chorych z rozsiałym procesem nowotworowym w dawce ok. 1,85 GBq/m<sup>2</sup> u chorych na GEP NET, prowadziło do uzyskania w 25% przypadków częściowej odpowiedzi na leczenie. Kolejnym krokiem może być użycie chemioterapeutycznych leków o właściwościach *uczulających* komórki nowotworowe na promieniowanie jonizujące. Synergia działań chemioterapii oraz leczenia radioizotopowego wymaga jednak dalszych intensywnych badań [57].

## Podsumowanie

Podstawowym badaniem w diagnostyce guzów GEP NET trzustki jest endoskopowe badanie ultrasonograficzne (EUS). Z uwagi na charakter tych guzów, szczególnie w grupie WHO Ib, II, III i IV, pojedyncza technika obrazowania anatomicznego powinna być rozszerzona o anatomiczne badania tomograficzne (TK i/lub MR) oraz uzupełnione w większości przypadków o standardowe badanie czynnościowe, jakim jest scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS). Pojedyncza technika badania w ocenie zmiany pierwotnej oraz ocenie stopnia zaawansowania nowotworu nie ma wystarczającej czułości i swoistości.

Dobra jakość badań obrazowych jest elementem kluczowym w znalezieniu punktu wyjścia nowotworu oraz w ocenie stadium zaawansowania. Ma to podstawowe znaczenie w ustaleniu strategii postępowania terapeutycznego, śledzeniu odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz ma znaczenie rokownicze.

Zintegrowana diagnostyka guzów NET trzustki, obejmująca obok badań obrazowych dokładną ocenę kliniczną, laboratoryjną oraz patologiczną z oceną immunohistochemiczną tkanki guza, obok standardowej oceny histologicznej, powinna być prowadzona w wyspecjalizowanych jednostkach posiadających doświadczony personel oraz wymagającą bazę diagnostyczno-terapeutyczną.

## Piśmiennictwo

1. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 13-27.
2. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH (in collaboration with 9 pathologists from 4 countries). *Histological Typing of Endocrine Tumours*, ed 2. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin, Springer 2000.
3. Plockinger U, Rindi G, Arnold R i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394-424.
4. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458-511.
5. Ramage JK, Davies AH, Ardill J i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut* 2005; 54 (suppl 4): iv1-16.
6. Caplin ME, Wiedenmann B. The management of patients with neuroendocrine tumours. *Endocrine-related Cancer* 2003; 80 (suppl 1): 425-6.
7. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D i wsp. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 15-27.
8. Ricke J, Klose KJ. Imaging procedures in neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 (suppl 1): 39-44.
9. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC i wsp. <sup>111</sup>In-octreotide scintigraphy in oncology. *Digestion* 1993; 54 (suppl 1): 84-7.
10. Shi W, Johnston CF, Buchanan KD i wsp. Localization of neuroendocrine tumours with [<sup>111</sup>In] DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *QJM* 1998; 91: 295-301.
11. Reinig JW, Dwyer AJ, Miller DL i wsp. Liver metastasis detection: comparative sensitivities of MR imaging and CT scanning. *Radiology* 1987; 162: 43-7.
12. Cwikla JB, Buscombe JR, Mielcarek WA i wsp. Comparison of functional imaging and standard CT in evaluation of disease extent in patients with tumours showing neuroendocrine features. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2001; 4: 27-33.
13. Zimmer T, Scheruebl H, Faiss S i wsp. Endoscopic Ultrasonography of Neuroendocrine Tumours. *Digestion* 2000; 62 (suppl. 1): 45-50.
14. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD i wsp. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol* 2001; 74: 968-73.
15. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R i wsp. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000; 214: 483-90.
16. Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF i wsp. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326: 1721-6.
17. Grant CS. Gastrointestinal endocrine tumours. *Insulinoma*. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996; 10: 645-71.
18. King CM, Reznik RH, Dacie JE i wsp. Imaging islet cell tumours. *Clin Radiol* 1994; 49: 295-303.
19. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW i wsp. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2271-7.
20. Gouya H, Vignaux O, Augui J i wsp. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 987-92.
21. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC i wsp. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181: 775-80.
22. Jensen RT. Gastrointestinal endocrine tumours. *Gastrinoma*. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996; 10: 603-43.
23. Chung MJ, Choi BI, Han JK i wsp. Functioning islet cell tumor of the pancreas. Localization with dynamic spiral CT. *Acta Radiol* 1997; 38: 135-8.
24. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP i wsp. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* 2000; 216: 163-71.
25. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD i wsp. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol* 2001; 74: 968-73.
26. Debray MP, Geoffroy O, Laissy JP i wsp. Imaging appearances of metastases from neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Radiol* 2001; 74: 1065-70.
27. Cwikla JB, Nasierowska-Guttmejer A, Jezierski KG i wsp. Algorytm diagnostyczny guzów neuroendokrynych układu pokarmowego (GEP NET) i oskrzela. *Pol J Radiol* 2005; 70: 87-96.
28. Kalra MK, Maher MM, Mueller PR i wsp. State-of-the-art imaging of pancreatic neoplasms. *Br J Radiol* 2003; 76: 857-65.
29. Wang C. Mangafodipir trisodium (MnDPDP)-enhanced magnetic resonance imaging of the liver and pancreas. *Acta Radiol Suppl* 1998; 415: 1-31.
30. Reubi JC, Maurer R, von Werder K i wsp. Somatostatin receptors in human endocrine tumors. *Cancer Res* 1987; 47: 551-8.
31. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA i wsp. Localisation of endocrine-related tumours with radiiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 1989; 1: 242-4.
32. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, de Jong M i wsp. Essentials of peptide receptor scintigraphy with emphasis on the somatostatin analog octreotide. *Semin Oncol* 1994; 21 (5 suppl 13): 6-14.
33. Krenning EP, de Jong M, Kooij PP i wsp. Radiolabelled somatostatin analogue (s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Ann Oncol* 1999; 10 (suppl 2): S23-9.
34. Kwekkeboom D, Krenning EP, de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med* 2000; 41: 1704-13.
35. de Jong M, Kwekkeboom DJ, Valkema R i wsp. Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. Plenary lecture at the EANM 2002. *Eur J Nucl Med Molec Imag* 2003; 30: 463-9.
36. Wiseman GA, Kvols LK. Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled MIBG and somatostatin analogues. *Semin Nucl Med* 1995; 25: 272-8.
37. Buscombe JR, Caplin ME, Mielcarek W. Radiolabelled somatostatin: towards the magic bullet? *Nucl Med Commun* 1999; 20: 299-301.
38. Cwikla JB, Buscombe JR, Mielcarek W i wsp. Comparison of functional approach and standard CT in evaluation of disease extent in patients with tumours showing neuroendocrine features. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2001; 4: 27-34.
39. Reubi JC, Maurer R, von Werder K i wsp. Somatostatin receptors in human endocrine tumors. *Cancer Res* 1987; 47: 551-8.

40. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW i wsp. Somatostatin analogs: future directions. *Metabolism* 1996; 45 (8 suppl 1): 104-6.
41. Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin analogs and receptors. Diagnostic and therapeutic applications. *Cancer Treat Res* 1997; 89: 365-82.
42. Reubi JC, Macke HR, Krenning EP. Candidates for peptide receptor radiotherapy today and in the future. *J Nucl Med* 2005; 46: 675-755.
43. Virgolini I, Britton K, Buscombe J i wsp. In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med* 2002; 32: 148-55.
44. Anderson CJ, Dehdashti F, Cutler PD i wsp.  $^{64}\text{Cu}$ -TETA-octreotide as a PET imaging agent for patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2001; 42: 213-21.
45. Baum RP, Schmuecking, Niesen A i wsp.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-1-Nal<sup>3</sup>-Octreotide (DOTA-NOC) Receptor PET/CT Imaging for the diagnosis of neuroendocrine tumours and follow-up after peptide receptor radiotherapy: experience in 240 patients. *J Nucl Med* 2005; 46 (suppl 2): 582.
46. Gabriel M, Desristoforo C, Kendler D i wsp.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr(3)-Octreotide ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC) for detection of neuroendocrine tumours. *J Nucl Med* 2005; 46 (suppl 2): 1328.
47. Maecke HR, Hofmann M, Haberkorn U.  $^{68}\text{Ga}$ -labeled peptides in tumor imaging. *J Nucl Med* 2005; 46 (suppl 1): 172S-8S.
48. Bombardieri E, Maccauro M, Castellani MR i wsp. Radioisotopic imaging of neuroendocrine tumours. Which radiopharmaceutical and which diagnostic procedure? *Minerva Endocrinol* 2001; 26: 197-213.
49. Troncone L, Rufini V.  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy of neural crest tumours (review). *Anticancer Res* 1997; 17: 1823-31.
50. Buscombe JR, Ćwikła JB, Caplin ME i wsp. Long-term efficacy of low activity  $^{131}\text{I}$ -meta-iodobenzylguanidine ( $^{131}\text{I}$  mIBG) therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours depends on initial response. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 969-76.
51. De Jong M, Bakker WH, Breeman WA i wsp. Pre-clinical comparison of [DTPA0] octreotide, [DTPA0, Tyr3]octreotide and [DOTA0, Tyr3] octreotide as carriers for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *Int J Cancer* 1998; 75: 406-11.
52. Paganelli G, Zoboli S, Cremonesi M i wsp. Receptor-mediated radiotherapy with  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-d-Phe1-Tyr3-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 426-34.
53. Waldherr C, Schumacher T, Maecke HR i wsp. Does tumor response depend on the number of treatment sessions at constant injected dose using  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC in neuroendocrine tumors? *Eur J Nucl Med* 2002; 29: S100.
54. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL i wsp. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA0, Tyr3] octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 417-22.
55. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Valkema R i wsp. Peptide receptor radionuclide therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 234-45.
56. McStay MK, Maudgil D, Williams M i wsp. Large-volume liver metastases from neuroendocrine tumors: hepatic intraarterial  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-lanreotide as effective palliative therapy. *Radiotherapy* 2005; 237: 718-26.
57. Markwalder R, Reubi JC. Gastrin-releasing peptide receptors in the human prostate: relation to neoplastic transformation. *Cancer Res* 1999; 59: 1152-9.