

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski



Katarzyna Fröss-Baron

Diagnostyka obrazowa wybranych guzów neuroendokrynych
analogiem somatostatyny znakowanym technetem
 ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE ([Tyr³]octreotate)

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Bohdan Huszno

Katedra Endokrynologii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kraków 2006

Panu Profesorowi Bohdanowi Huszno

dziękuję za życzliwość, wsparcie i wszechstronną pomoc

SPIS TREŚCI

Objaśnienie zastosowanych skrótów	6
Wprowadzenie	9
Ogólna charakterystyka guzów neuroendokrynych.....	9
Klasyfikacja, charakterystyka i przebieg kliniczny poszczególnych grup guzów neuroendokrynych	10
Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego i trzustki (GEP-NET)	11
Rakowiaki.....	12
Guzy neuroendokryne trzustki	14
Guzy chromochłonne	16
Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynych	17
Zastosowanie scyntygrafii z użyciem znakowanych analogów somatostatyny (SRS) w diagnostyce guzów NET	17
Inne metody stosowane w diagnostyce obrazowej guzów GEP-NET	22
Inne metody stosowane w diagnostyce obrazowej <i>pheochromocytoma</i>	25
Diagnostyka biochemiczna guzów NET	26
Cele pracy	30
Metodyka badań	31
Kwestionariusz osobowy	32
Badania laboratoryjne	33
Badania obrazowe	34
Badania scyntygraficzne	34
Tomografia komputerowa	38
Analiza badań obrazowych	39
Analiza statystyczna	42
Wyniki	43
Charakterystyka populacji	43
Charakterystyka pacjentów z GEP-NET	43
Charakterystyka pacjentów z guzem chromochłonnym nadnercza	48
Wyniki badań obrazowych	49
Kinetyka i biodystrybucja ^{99m} Tc-EDDA/HYNIC-TATE	49
Analiza stosunków guz/tło w scyntygrafii z użyciem ^{99m} Tc-	

EDDA/HYNIC-TATE	50
Analiza porównawcza obrazów scyntygraficznych z zastosowaniem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i ^{111}In -Octreoscanu	53
Analiza wyników scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i tomografii komputerowej u pacjentów z GEP-NET	55
Wyniki innych metod obrazowania	67
Wyniki badań obrazowych u pacjentów z guzem chromochłonnym nadnercza	68
Wyniki badań biochemicznych	70
Czynniki wpływające na dodatni wynik badania scyntygraficznego u pacjentów z NET	73
Podsumowanie najistotniejszych wyników	74
Dyskusja	77
^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE a ^{111}In -Octreoscan i inne analogi znakowane technetem - porównanie biodystrybucji i analiza stosunków guz/tło	78
Biodystrybucja	78
Obrazowanie zmian ogniskowych z uwzględnieniem stosunków guz/tło	80
Analogi somatostatyny znakowane indem i technetem w detekcji GEP-NET - porównanie czułości i swoistości metod	83
^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE a ^{111}In -Octreoscan	83
^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE a inne analogi somatostatyny znakowane technetem	86
Scyntygrafia z znakowanymi analogami somatostatyny a tomografia komputerowa w diagnostyce guzów GEP-NET- porównanie czułości i swoistości metod	87
Tomografia komputerowa – wybrane aspekty metodologiczne oraz przydatność w diagnostyce guzów GEP-NET	87
Scyntygrafia z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE oraz z ^{111}In -Octreoscanem a tomografia komputerowa-porównanie czułości i swoistości metod	89
Inne metody obrazowania w diagnostyce GEP-NET.....	95
^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE, ^{131}I -MIBG i CT w diagnostyce <i>pheochromocytoma</i>	96
Wyniki biochemiczne i ich wpływ na wynik scyntygrafii	98
Wnioski	100
Streszczenie	102

<i>Summary</i>	106
Spis tabel	110
Spis rycin	113
Piśmiennictwo.....	115

OBJAŚNIENIE ZASTOSOWANYCH SKRÓTÓW

5-HIAA	<i>5-hydroxy-indoloacetic acid</i> , kwas 5-hydroksyindolooctowy
5-HTP	<i>5-hydroxy-tryptophan</i> , 5-hydroksytryptofan
ACTH	<i>adrenocorticotropic hormone</i> , hormon adrenokortykotropowy
APUD	<i>amine precursor uptake and decarboxylation</i> , wychwyt i dekarboksylacja prekursorów amin
ASVS	<i>arterial stimulation venous sampling</i> , angiografia z dotętniczą stymulacją jonami wapnia i cewnikowaniem żył
CgA	<i>chromogranin A</i> , chromogranina A
CGRP	<i>calcitonin gene-related peptide</i> , peptyd związany z genem kalcytoniny
CRH	<i>corticotrophin-releasing hormone</i> , hormon uwalniający kortykotropinę
CT	<i>computed tomography</i> , tomografia komputerowa
DES	<i>diffuse endocrine system</i> , rozszany system komórek endokrynych
EDDA	<i>ethylenediamine-N,N'-diacetic acide</i>
ENETS	<i>European Neuroendocrine Tumour Society</i> , Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynych
EUS	<i>endoscopic ultrasound</i> , ultrasonografia endoskopowa
GEP-NET	<i>gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours</i> , guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego i trzustki
GHRH	<i>growth hormone-releasing hormone</i> , somatoliberyna (hormon uwalniający somatotropinę)
GRP	<i>gastrin-releasing peptide</i> , peptyd uwalniający gastrynę
hCG-α	<i>human chorionic gonadotropin alpha</i> , ludzka gonadotropina kosmówkowa typu alfa
HPLC	<i>high-performance liquid chromatography</i> , wysokosprawna chromatografia

	cieczowa
HYNIC	<i>hydrazinonicotinamide</i>
IOUS	<i>intraoperative ultrasound</i> , ultrasonografia śródoperacyjna
MDCT	<i>multidetector computed tomography</i> , wielorzędowa tomografia komputerowa
MEN-1	<i>multiple endocrine neoplasia type 1</i> , zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1
MEN-2	<i>multiple endocrine neoplasia type 2</i> , zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2
MIBG	<i>metaiodobenzylguanidine</i> , metajodobenzylguanidyna
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> , rezonans magnetyczny
NECHM	<i>neuroendocrine tumours of high malignancy</i> , raki neuroendokrynne o wysokiej złośliwości
NECLM	<i>neuroendocrine tumours of low malignancy</i> , raki neuroendokrynne o niskiej złośliwości
NET	<i>neuroendocrine tumours</i> , guzy neuroendokrynne
NETWD	<i>neuroendocrine tumours well differentiated</i> , dobrze zróżnicowane guzy neuroendokrynne
NF1	<i>neurofibromatosis 1</i> , neurofibromatoza typu 1
NPY	<i>neuropeptide Y</i> , neuropeptyd Y
NSE	<i>neuron specific enolase</i> , enolaza swoista dla neuronów
PET	<i>positron emission tomography</i> , pozytronowa tomografia emisyjna
PTH	<i>parathyroid hormone</i> , parathormon
PYY	<i>peptide YY</i> , peptyd YY
SPECT	<i>single photon emission tomography</i> , tomografia emisyjna pojedynczego fotonu

SRS	<i>somatostatin receptor scintigraphy</i> , scyntygrafia z użyciem znakowanych analogów somatostatyny
SSTR	<i>somatostatin receptor</i> , receptor somatostatynowy
USG	<i>ultrasonography</i> , badanie ultrasonograficzne
VHL	<i>von Hippel-Lindau disease</i> , choroba von Hippel-Lindau
VIP	<i>vasoactive intestinal peptide</i> , wazoaktywny peptyd jelitowy
VMAT-1	<i>vesicle monoamine transporter type 1</i> , transporter amin typu 1
VMAT-2	<i>vesicle monoamine transporter type 2</i> , transporter amin typu 2
WB	<i>whole body imaging</i> , obrazowanie całego ciała

WPROWADZENIE

Ogólna charakterystyka guzów neuroendokrynych

Guzy neuroendokryne (NET) stanowią stosunkowo rzadką grupę nowotworów wywodzących się z gruczołów wewnętrznego wydzielania (rdzeń nadnercza), z grup komórek endokrynych mieszczących się wewnątrz tkanek gruczołowych (wyspy trzustkowe, komórki C tarczycy) oraz z komórek endokrynych rozproszonych wśród komórek egzokrynych przewodu pokarmowego (DES), układu oddechowego i moczowo-płciowego. W szerszym zastosowaniu pojęcia guzów neuroendokrynych zalicza się do nich także guzy przysadki i przytarczyc [1]. Z uwagi na brak jednolitych wytycznych, trudności diagnostyczne i terapeutyczne, w ostatnich latach wzrosło zainteresowanie problematyką tych nowotworów, pojawiły się nowe metody ich diagnostyki i możliwości leczenia.

Komórki neuroendokryne i zróżnicowane guzy NET mają zdolność syntezy, magazynowania i wydzielania hormonów peptydowych i amin biogennych, których nadprodukcja może prowadzić do pojawienia się charakterystycznych objawów klinicznych. Posiadają także wspólne cechy immunohistochemiczne, takie jak obecność markerów neuroendokrynych (chromogranina A (CgA), białko S-100, synaptofizyna, neuronospecyficzna enolaza (NSE) i PGP 9.5 (*protein gen product 9.5*), ekspresja białek transportujących aminy (VMAT-1, VMAT-2) oraz receptorów somatostatynowych [1-3].

Są to w większości nowotwory dobrze zróżnicowane, jednak w istotnym odsetku przypadków - u około 40% chorych z guzami neuroendokrynymi trzustki i przewodu pokarmowego (GEP-NET) [4] i u 10-26% z guzem chromochłonnym [5] - choroba rozpoznawana jest w stadium przerzutów, gdy odsetek 5-letnich przeżyć jest mniejszy niż 50% [1]. Guzy NET stwarzają duże problemy w diagnostyce lokalizacyjnej we wszystkich stadiach choroby, głównie z uwagi na niewielkie rozmiary. Uwidocznienie

zmiany pierwotnej i określenie stopnia zaawansowania choroby decyduje o możliwości radykalnego leczenia operacyjnego i wyborze leczenia uzupełniającego.

Scyntygrafia przy użyciu $^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1\text{-octreotide}$ ($^{111}\text{In-Octreoscan}$), wprowadzona przez Reubi i Krennig'a w 1991 roku, jest rutynowo stosowana w diagnostyce guzów wykazujących nadekspresję receptorów somatostatynowych SSTR2 i SSTR5, głównie rakowiaków i guzów GEP-NET trzustki, a także raka rdzeniastego tarczycy oraz guza chromochłonnego nadnerczy [6]. Od około 10 lat trwają badania nad syntezą analogu somatostatyny o wysokim powinowactwie do SSTR2, znakowanego izotopem technetu, który zapewniłby optymalną jakość obrazowania, niską radiotoksyczność i mógłby być rutynowo stosowany w diagnostyce obrazowej guzów NET. $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE [Tyr}^3\text{]octreotate}$ jest nowym radioznacznikiem opracowanym w Ośrodku Badawczo-Rozwojowym Izotopów POLATOM w Świerku. W niniejszej pracy przeanalizowano przydatność scyntygrafii z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ w diagnostyce zmian pierwotnych i przerzutowych u pacjentów z guzami GEP-NET i *pheochromocytoma*.

Klasyfikacja, charakterystyka i przebieg kliniczny poszczególnych grup guzów neuroendokrynych

Z uwagi na odrębności dotyczące epidemiologii, charakterystyki klinicznej i przebiegu choroby poniżej dokonano przeglądu guzów neuroendokrynych, wyróżniając guzy neuroendokryne trzustki i przewodu pokarmowego (GEP-NET), z uwzględnieniem rakowiaków i guzów neuroendokrynych trzustki, oraz guzy chromochłonne.

Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego i trzustki (GEP-NET)

Guzy GEP-NET wywodzą się z rozszanego systemu dokrewnego przewodu pokarmowego (DES) oraz z komórek wysp trzustkowych, stanowią 70% wszystkich guzów NET i 2% nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego [7,8]. Nowotwory te wykazują dużą heterogenność związaną z ich pochodzeniem z około 15 rodzajów komórek produkujących cały szereg hormonów i amin biogennych o zróżnicowanej funkcji biologicznej [9].

Guzy GEP-NET na podstawie obecności lub braku charakterystycznych objawów klinicznych związanych z nadprodukcją hormonów dzielą się na guzy hormonalnie czynne (50%) i hormonalnie nieczynne [10]. Rakowiaki stanowią ponad 50% wszystkich tych guzów a najczęstszymi guzami wśród GEP-NET trzustki są *insulinoma*, *gastrinoma* i guzy niewydzielające [11]. Jeden typ guza może wydzielać kilka hormonów a profil wydzielania jest często złożony i może się zmieniać po wznowie guza i po pojawieniu się przerzutów [12]. W tabeli 1 przedstawiono główne cechy charakterystyczne guzów GEP-NET.

Tabela 1. Charakterystyka guzów GEP-NET [12].

Guzy GEP-NET
<ul style="list-style-type: none">- występujące rzadko, wolnorosnące nowotwory (miesiące, lata), “<i>cancer in slow motion</i>”- zwykle małe (<1 cm), dobrze zróżnicowane- nieme klinicznie przez lata- wszystkie potencjalnie złośliwe- przerzuty obecne często przed pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych, nadal przy małej średnicy guza- objawy kliniczne często niecharakterystyczne, prowadzą do pomyłek diagnostycznych- postawienie właściwej diagnozy wymaga wykonania skomplikowanych badań laboratoryjnych i obrazowych

Naturalny przebieg choroby jest bardzo zróżnicowany w zależności od lokalizacji i typu guza. Głównym kryterium rokowniczym jest wielkość zmiany, jednakże nawet małe guzy mogą dawać przerzuty i wszystkie powinny być traktowane jako potencjalnie złośliwe [13]. W roku 2000 Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaproponowała nową klasyfikację tych guzów, która uwzględnia lokalizację, wielkość zmiany, obecność lokalnej inwazji i przerzutów, a także takie cechy histopatologiczne jak naciekanie naczyń, ilość mitoz i tzw. indeks proliferacyjny Ki-67 [14]. Wyróżnia ona 4 podtypy guzów:

1. dobrze zróżnicowane guzy endokrynne - NETWD
2. dobrze zróżnicowane raki endokrynne - NECLM
3. słabo zróżnicowane raki endokrynne - NECHM
4. mieszane raki egzokrynno-endokrynne.

Nowa klasyfikacja WHO postuluje ograniczenie terminu „rakowiak” dla określania guzów wydzielających serotynę, pochodzących ze środkowego odcinka cewy pokarmowej (*midgut*). Z uwagi na powszechne występowanie w literaturze terminu „rakowiak” dla określenia guzów NET żołądkowo-jelitowych, w niniejszej pracy utrzymano również dotychczasową nomenklaturę.

Rakowiaki

Aktualne dane europejskie uzyskane na podstawie badań przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów z rakowiakiem wskazują, że zapadalność na ten nowotwór wynosi około 2.0-2.4/100 tys./rok [15,16], natomiast według danych amerykańskich jest ona nieco wyższa i wynosi 2.5-4.5/100 tys./rok [4]. Częstość rakowiaków stwierdzanych przypadkowo w badaniach sekcyjnych jest znacznie większa i sięga nawet 1.22% przypadków [17]. Guzy te występują nieco częściej u kobiet (55%) a szczyt zapadalności przypada na 6. dekadę życia [4]. Rakowiaki przewodu pokarmowego stanowią około

70% wszystkich rakowiaków, w tym najczęściej lokalizują się w jelicie cienkim – 41.8% (50% jelito kręte), w odbytnicy – 27.4% i w żołądku – 8.7% [4].

Najczęściej stosowana klasyfikacja rakowiaków, oparta na pochodzeniu embriologicznym, wyróżnia guzy pochodzące z proksymalnego (*foregut*), ze środkowego (*midgut*) i z dystalnego odcinka cewy jelitowej (*hindgut*) [18].

Guzy z odcinka *foregut* obejmują rakowiaki oskrzeli, żołądka, proksymalnej części dwunastnicy i trzustki, z odcinka *midgut* - rakowiaki z dystalnej części dwunastnicy, jelita cienkiego aż do prawej części okrężnicy a z odcinka *hindgut* – zlokalizowane w poprzecznicy, zstępnicy, esicy i odbytnicy. Podział ten związany jest nie tylko z lokalizacją guza, ale także z profilem wydzielanych substancji, z aktywnością dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych, objawami klinicznymi i zmianami genetycznymi leżącymi u podłoża karcinogenezy. Rakowiaki najczęściej występują sporadycznie, natomiast w 10% przypadków współwystępują z zespołem gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN-1) (głównie rakowiaki typu *foregut*), rzadziej z zespołem MEN-2 i z neurofibromatozą typu 1 (NF1) [19].

Rakowiaki są najczęściej wykrywane przypadkowo w badaniach endoskopowych oraz przy okazji operacji z innych przyczyn (rakowiak wyrostka robaczkowego w 1/300 appendectomii) [20], a w przypadku rakowiaków jelita cienkiego diagnoza stawiana jest często dopiero na podstawie obecności przerzutów do wątroby [21].

Objawy kliniczne pojawiają się już w zaawansowanym stadium choroby i mogą być związane z masą guza oraz nadprodukcją substancji biologicznie czynnych [20]. Pierwszym objawem rakowiaka jelita cienkiego mogą być nawracające stany niedrożnościowe jelit [22] i dolegliwości bólowe brzucha, często rozpoznawane jako zespół jelita drażliwego [12]. W przypadku rakowiaków typu *hindgut* w 50% przypadków występują: krwawienie z odbytnicy, ból brzucha i zaparcia [1,23]. Średni czas od pojawienia się pierwszych objawów do rozpoznania wynosi od 2 do 20 lat, a

średni czas od pierwszych objawów do zgonu z powodu rozsiewu nowotworowego szacuje się na 9 lat [20]. Klasyczne objawy zespołu rakowiaka występują u mniej niż 10% pacjentów [24] i są wskaźnikiem dużej masy guza i przerzutów do wątroby. Zespół ten obserwowany jest najczęściej u pacjentów z rakowiakiem jelita cienkiego i proksymalnej części okrężnicy (40-50%) i jest związany z wyrzutem do krwioobiegu substancji hormonalnie czynnych, takich jak serotonina, kalikreina, histamina, prostaglandyny, tachykininy, dopamina, noradrenalina i endorfiny [25]. Główne składowe zespołu to uderzenia gorąca z zaczerwienieniem twarzy (90%), biegunka (70%), bóle brzucha (40%), zwłóknienie wsierdza (10-30%) i skurcz oskrzeli (15%) [19,26]. U mniej niż 5% chorych z rakowiakiem żołądka typu 3 występują objawy tzw. „atypowego zespołu rakowiaka”, związane z nadprodukcją histaminy [19]. Rakowiaki *foregut* mogą wydzielać ektopowo hormony (GH, GH-RH, ACTH, PTH), dając objawy charakterystyczne dla akromegalii [27,28] lub zespołu Cushinga [29,30].

U około 40% pacjentów z rakowiakiem w momencie rozpoznania występują zmiany przerzutowe, a u 15.5% stwierdza się przerzuty odległe [4]. Średnie 5-letnie przeżycie przy braku przerzutów wynosi ponad 90%, przy obecności przerzutów lokalnych 45-70%, natomiast w stadium przerzutów odległych obniża się do około 30% [31]. Najwyższy odsetek chorych z obecnością przerzutów w momencie rozpoznania występuje w rakowiakach kąticy (81.5%) i jelita cienkiego (58.3%), natomiast najniższy w rakowiaku odbytnicy 15% [4,10].

Guzy neuroendokrynne trzustki

Guzy GEP-NET trzustki stanowią 1-2% wszystkich nowotworów tego narządu. Zapadalność na te nowotwory sięga 0.2-1/100 tys./rok, natomiast w badaniach autopsyjnych ich obecność jest stwierdzana w 1.5% przypadków [32,33]. Częstość

występowania poszczególnych typów GEP-NET trzustki a także objawy kliniczne i odsetek przypadków złośliwych przedstawiono w tabeli 2.

Oprócz hormonów wydzielanych przez wyspy trzustkowe (insulina, glukagon, somatostatyna, polipeptyd trzustkowy) odróżnicowane komórki nowotworowe mogą dodatkowo wydzielać inne hormony, takie jak gastryna, VIP, ACTH, kalcytonina, PTH, GHRH, CGRP, GRP, PYY, NPY i motylina [34,35].

Tabela 2. Guzy GEP-NET trzustki - częstość występowania, objawy kliniczne i złośliwość [36,37].

Rodzaj guza	Częstość (%GEP)	Objawy kliniczne	Złośliwość (%)
<i>Insulinoma</i>	15	poty, drżenie rąk, niepokój, tachykardia, nudności, zaburzenia widzenia, zaburzenia zachowania, ból głowy, omdlenia	10
<i>Gastrinoma</i>	5	choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, biegunki	55
<i>Glukagonoma</i>	2	nekrolityczny rumień wędrujący, łagodna cukrzyca, anemia, zakrzepica żylna	70
<i>VIP-oma</i>	1	ciężka wodnista biegunka, hipokaliemia, achlorhydria	80
<i>Somatostatino- noma</i>	1	łagodna cukrzyca, kamica pęcherzyka żółciowego, stolce tłuszczowe	80
Guzy nieczynne	~30	objawy niecharakterystyczne, żółtaczka zaporowa	90

Guzy typu *insulinoma* są zwykle małe (<2.0 cm), najczęściej łagodne, pojedyncze (85%) i zlokalizowane w 99% przypadków w trzustce, z podobną częstością we wszystkich częściach tego narządu [32,38]. *Gastrinoma* występuje najczęściej w obrębie trójkąta: głowa trzustki – dwunastnica - wnęka wątroby, w tym 50-70% zmian występuje w dwunastnicy [38,39]. *Glucagonoma*, *VIP-oma* oraz guzy hormonalnie nieczynne w momencie rozpoznania mają duże rozmiary (około 5-6 cm) i w około 70-90%

przypadków wyjściowo stwierdzane są przerzuty [32,37]. Guzy hormonalnie nieczynne przez długi czas pozostają bezobjawowe a pierwszymi objawami bywają dolegliwości bólowe brzucha i żółtaczka mechaniczna [36].

Guzy GEP-NET trzustki (głównie *gastrinoma* i guzy hormonalnie nieczynne) w 15-30% wchodzi w skład zespołów MEN-1 oraz VHL i są wówczas często wieloogniskowe [1,32]. Średni odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 97% dla guzów o typie *insulinoma* i 50-65% dla pozostałych guzów [32]. Radykalne leczenie operacyjne zmiany pierwotnej znacznie poprawia rokowanie.

Guzy chromochłonne

Guzy chromochłonne wywodzą się z komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy (guzy chromochłonne nadnerczy, *pheochromocytoma*) lub z tkanki chromochłonnej pozanadnerczowej (przyzwojaki, *paraganglioma*). Zapadalność na te nowotwory ocenia się na 1-8/1 000 000/rok [1,40]. Guz chromochłonny występuje najczęściej w 4. i 5. dekadzie życia. Występowanie rodzinne w ramach zespołu guza chromochłonnego i przyzwojaków, zespołu MEN-2, zespołu VHL i NF1 szacuje się na około 10% [41,42].

Guzy chromochłonne stanowią 4% przypadkowo wykrytych zmian w nadnerczach, w około 10% przypadków występują obustronnie, 10% zmian stwierdza się również pozanadnerczowo. Przyzwojaki lokalizują się wzdłuż pnia sympatycznego a także w okolicy zwojów przywspółczulnych podstawy czaszki, szyi i śródpiersia. 10-26% guzów ma charakter złośliwy, w tym 36% zmian zlokalizowanych pozanadnerczowo [1,5].

Guzy chromochłonne charakteryzują się bogatą i różnorodną symptomatyką związaną ze wzmożonym uwalnianiem amin katecholowych do krwi. Objawy występują często w sposób napadowy, mogą mieć różne nasilenie i różną częstość występowania.

Do najczęstszych należą: nadciśnienie tętnicze napadowe lub utrwalone o chwiejnym przebiegu, bóle głowy, nadmierna potliwość, uczucie kołatania serca, bladość skóry, drżenia mięśniowe, niepokój i hipotonia ortostatyczna. Jedynym kryterium złośliwości guza jest stwierdzenie obecności przerzutów, które najczęściej lokalizują się w kośćcu, wątrobie i płucach [41]. Odsetek 5-letnich przeżyć dla złośliwych guzów chromochłonnych mieści się w zakresie 36-74% [1].

Diagnostyka obrazowa guzów NET

Guzy neuroendokryne stwarzają duże trudności w diagnostyce obrazowej we wszystkich stadiach choroby z uwagi na małe rozmiary, nietypową lokalizację i niecharakterystyczne objawy kliniczne. Wymagają podejścia wielodyscyplinarnego z zastosowaniem całego spektrum metod diagnostycznych takich jak: USG, CT, MRI, endoskopia, endoskopowe USG (EUS), śródoperacyjne USG (IOUS), kapsułka endoskopowa, a także angiografia z dotętniczną stymulacją jonami wapnia i cewnikowaniem żył (ASVS).

Obserwowany w ostatnich latach rozwój metod diagnostycznych w medycynie nuklearnej, takich jak scyntygrafia z użyciem znakowanych analogów somatostatyny (SRS) i pozytonowa tomografia emisyjna (PET), przyczynił się do lepszej wykrywalności tych guzów.

Zastosowanie scyntygrafii z użyciem znakowanych analogów somatostatyny (SRS) w diagnostyce guzów NET

Zjawisko nadekspresji receptorów somatostatynowych na powierzchni komórek różnych nowotworów, w tym guzów neuroendokrynych, stało się molekularną podstawą do zastosowania analogów somatostatynowych w diagnostyce i terapii tych guzów [6,43,44].

Somatostatyna jest peptydem szeroko rozpowszechnionym w organizmie człowieka. Produkowana jest przez komórki neuroendokryne, nerwowe, zapalne oraz komórki układu immunologicznego. Posiada wiele funkcji biologicznych, między innymi hamuje wydzielanie hormonów i wzrost komórek oraz indukuje apoptozę [45,46]. Dotychczas zidentyfikowano 5 podtypów receptora somatostatyny (SSTR1-5), w tym dwa podtypy SSTR2 - 2a i 2b. Są to receptory zbudowane z siedmiu przezbłonowych domen, związane z białkiem G, kodowane przez geny zlokalizowane na oddzielnych chromosomach [45]. Naturalne izof formy somatostatyny (sst 14 i sst 28) mają powinowactwo do wszystkich typów receptorów. Receptory SSTR2-5 ulegają internalizacji po połączeniu z ligandem, co wykorzystywane jest w scyntygrafii, a szczególnie w terapii znakowanymi analogami somatostatyny [46]. Receptory somatostatynowe występują powszechnie w wielu tkankach organizmu - w mózgu, gruczołach wydzielania wewnętrznego, przewodzie pokarmowym i komórkach układu immunologicznego. Nadekspresję poszczególnych typów receptorów zaobserwowano w wielu nowotworach, głównie w guzach neuroendokrynych, ale także w oponiakach, chłoniakach, w raku sutka, nerki, chłoniaku, w raku drobnokomórkowym płuca i w raku prostaty [46-48].

W guzach neuroendokrynych i ich przerzutach występuje zwykle kilka typów SSTR. SSTR2 (głównie SSTR2a) występuje powszechnie w 80-100% guzów, ze stosunkowo dużą częstością występują też SSTR1 i SSTR5, rzadziej SSTR3 i bardzo rzadko SSTR4 [45,49]. Reubi i wsp stwierdzili nadekspresję SSTR2 w 96% przypadków rakowiaków typu *midgut*, 100% *gastrinoma* i 70% *insulinoma* [49]. Natomiast w guzie chromochłonny m obecność tego receptora wykazano w 25-70% przypadków [47,50,51]. Pierwszy analog somatostatyny wprowadzony w 1983 roku – oktreotyd – o wysokim powinowactwie do SSTR2, w mniejszym stopniu do SSTR5 i SSTR3, znalazł zastosowanie w leczeniu guzów hormonalnie czynnych przysadki i GEP-NET [52]. Inne

zimne analogi, stosowane w terapii tych nowotworów to lanreotyd i vapreotyd (RC-160) [45]. Od czasu wprowadzenia oktreotydu (*octreotide*) zsyntetyzowano cały szereg innych analogów z selektywnym powinowactwem do poszczególnych typów receptorów między innymi do SSTR1 [53], a także o powinowactwie do wszystkich podtypów receptorów (SOM-230) [54], ale ich przydatność kliniczna wymaga dalszych badań.

Pierwszy analog somatostatyny znakowany jodem ^{123}I ($^{123}\text{I-Tyr}^3$ -octreotide) był w dużym stopniu wydalany z żółcią, stąd obrazowanie zmian zlokalizowanych w jamie brzusznej było utrudnione [55].

Oktreotyd znakowany indem - $^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1$ -octreotide ($^{111}\text{In-Octreoscan}$) - wprowadzony przez Reubi i Krennig'a w 1991 roku znalazł szerokie zastosowanie w diagnostyce obrazowej guzów wykazujących nadekspresję receptorów somatostatynowych (głównie SSTR2 i SSTR5) [56]. Metoda ta stała się „złotym standardem” w diagnostyce guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego i okazała się także przydatna w obrazowaniu guza chromochłonnego nadnerczy, raka rdzeniastego tarczycy i innych nowotworów [6,57-59]. Jest to metoda pierwszego rzutu w ocenie stopnia zaawansowania procesu nowotworowego, diagnostyce wznowy i monitorowaniu pacjentów z GEP-NET [33,60]. $^{111}\text{In-Octreoscan}$ jest czułym znacznikiem wykrywającym ognisko pierwotne, przerzuty do węzłów chłonnych i przerzuty odległe niewidoczne w innych badaniach [10,43,60]. Dodatni wynik SRS świadczy o nadekspresji SSTR i o możliwości terapii zimnymi i znakowanymi analogami somatostatyny [43]. Czułość SRS z zastosowaniem $^{111}\text{In-Octreoscanu}$ w diagnostyce zmiany pierwotnej poszczególnych typów GEP-NET wynosi odpowiednio: w rakowiaku 80-100% [6,43,61], w *gastrinoma*, *VIP-oma* i *glukagonoma* 70-100% [6,62-64], w *insulinoma* około 60%, a w guzach hormonalnie nieczynnych około 90% [65]. Scyntygrafia z zastosowaniem $^{111}\text{In-Octreoscanu}$ pozwala na wykrycie około 90% przerzutów GEP-NET do wątroby [61,66,67], a zastosowanie techniki SPECT znacznie

poprawia czułość metody [68]. W wielu badaniach udowodniono wyższą czułość SRS w porównaniu do metod klasycznych w obrazowaniu guzów GEP-NET [65,70-72].

Przydatność SRS z użyciem ^{111}In -Octreoscanu w diagnostyce guza chromochłonnego zlokalizowanego w nadnerczu jest niższa w porównaniu do ^{131}I - i ^{123}I -MIBG (*meta*-iodobenzylguanidine) a jej czułość oceniana jest według różnych autorów na 25%-75% [58,73]. Sugeruje się natomiast wyższą czułość SRS w diagnostyce przerzutów *pheochromocytoma* [58,74] i pozanadnerczowej lokalizacji tego nowotworu [75].

Głównym czynnikiem ograniczającym zastosowanie ^{111}In -Octreoscanu jest radioizotop indu. ^{111}In otrzymywany jest w cyklotronie, przez co jest trudno dostępny i drogi. Jednorazowa dawka tego izotopu nie powinna przekraczać 220 MBq. Emitowane przez ^{111}In promieniowanie gamma ma stosunkowo niską energię, co wiąże się z suboptymalną rozdzielczością obrazu, jednocześnie obciążenie pacjenta promieniowaniem jest relatywnie wysokie.

W ostatnim 10-leciu trwają badania nad wprowadzeniem do diagnostyki obrazowej analogów somatostatyny o wysokim powinowactwie do SSTR2, znakowanych technetem ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) [76], który ma krótki okresie półtrwania ($T_{1/2}$ - 6 godzin) i optymalną dla obrazowania energię promieniowania gamma (140 keV), a jednorazowa dawka izotopu wynosi około 740 MBq. Radiozotop technetu otrzymywany jest z generatora molibdenowego, w który wyposażona jest praktycznie każda pracownia medycyny nuklearnej. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ jest pierwiastkiem o bardzo niskiej radiotoksyczności (IV grupa radiotoksyczności; $k=0,001$; k -stała w przybliżeniu wskazująca krotność osłabienia skutków biologicznych przy stosowaniu izotopów o takiej samej aktywności), ^{111}In natomiast należy do grupy pierwiastków promieniotwórczych też o małej radiotoksyczności (III grupa radiotoksyczności; $k=0.01$), ale ma dłuższy okres półtrwania

($T_{1/2}$ - 67 godzin) i energię promieniowania gamma w dwóch zakresach (γ -173keV- 89% i 247 keV-94%).

Pierwszy analog somatostatyny znakowany technetem ^{99m}Tc -depreotide (P-829, NeoTECT) okazał się przydatny w różnicowaniu zmian ogniskowych w płucach, ale nie znalazł zastosowania w diagnostyce NET, głównie w związku z wysoką aktywnością w wątrobie [77,78].

Behr i Maecke jako pierwsi wykorzystali dwufunkcyjny chelator hydrazinonicotinamide (HYNIC) do połączenia izotopu technetu z oktreotydem i z pochodną oktreotydu – $[\text{Tyr}^3]\text{octreotide}$ (TOC) [79]. HYNIC był już używany wcześniej jako chelator łączący ^{99m}Tc z poliklonalnymi przeciwciałami IgG i czynnikami chemotaktycznymi [76,80]. Decristoforo i Mather ocenili w swojej pracy wpływ różnych koligandów na biodystrybucję znakowanych technetem analogów somatostatyny takich jak TOC i vapreotyd u zwierząt. Zastosowanie ethylenediamine-*N,N'*-diacetic acide (EDDA) jako koligandu zapewniało stabilność i hydrofilne właściwości radioznacznika, szybkie jego wydalanie przez nerki oraz najniższą w porównaniu do innych koligandów aktywność we krwi, wątrobie i jelitach [81]. Autorzy ci potwierdzili korzystny wpływ kompleksu EDDA/HYNIC na biodystrybucję radioznacznika i na jakość obrazowania w badaniu klinicznym oceniającym przydatność ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC w diagnostyce guzów NET. Znacznik ten wykrywał więcej zmian ogniskowych o wyższym stosunku guz/tło w porównaniu do ^{111}In -Octreoscanu [82]. Przydatność ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC w diagnostyce guzów GEP-NET potwierdzono także w innych badaniach klinicznych na większych grupach chorych [83,84].

^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE jest nowym preparatem diagnostycznym opracowanym w Ośrodku Badawczo-Rozwojowym POLATOM w Świerku.

Analog somatostatyny – $[\text{Tyr}^3]\text{octreotate}$ (TATE) - jest oktapeptydem i różni się od oktreotydu tyrozyną w pozycji 3 i treoniną w pozycji 8. Treonina na końcowej pozycji

zapewnia lepsze wiązanie znacznika z receptorem SSTR2, wyższy stopień internalizacji, a w konsekwencji wyższą aktywność w tkance guza i wyższy stosunek guz/tło [85-87].

Na podstawie badań *in vivo* i *in vitro* na zwierzętach potwierdzono, że octreotate jest w wyższym stopniu wychwytywany przez komórki guzów trzustki i przysadki posiadające receptory somatostatynowe niż octreotyd [85,87]. W badaniu *in vitro* na liniach komórkowych Reubi i wsp. wykazali, że octreotate ma najwyższe spośród znanych analogów somatostatyny (około 14-17-krotnie wyższe niż octreotyd i 8-10-krotnie wyższe niż TOC) powinowactwo do SSTR2 [86]. Analog somatostatyny octreotate był już stosowany w badaniach klinicznych dotyczących terapii guzów GEP-NET z użyciem ^{177}Lu -DOTA-[Tyr³]octreotate [88,89]. Decristoforo i wsp. opisali wysoką jakość obrazowania i wysoki stosunek guz/tło w diagnostyce NET przy użyciu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N4-[Tyr³]octreotate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Demotate) [90,91].

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE został poddany badaniom przedklinicznym oraz badaniom na zwierzętach w Zakładzie Leków Izotopowych Instytutu Leków. Jest on stosowany w Pracowni Medycyny Nuklearnej Kliniki Endokrynologii CMUJ w diagnostyce obrazowej guzów NET od października 2002 roku, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej na badania diagnostyczne. Opublikowane już zostały wstępne wyniki badań z użyciem nowego radioznacznika [92,93].

Inne metody stosowane w diagnostyce obrazowej guzów GEP-NET

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, klasyczne metody obrazowania, jak tomografia komputerowa (CT), ultrasonografia (USG) i rezonans magnetyczny (MRI) mają znaczenie głównie w ocenie stopnia zaawansowania choroby i w monitorowaniu odpowiedzi na terapię [94,95]. Są również przydatne w ocenie dokładnej lokalizacji anatomicznej i operacyjności zmiany pierwotnej, a także umożliwiają wykonanie biopsji zmiany. Czułość poszczególnych metod obrazowania zależy od lokalizacji i typu guza. Około 40 % zmian pierwotnych o typie rakowiaka, szczególnie małych (<1.0 cm),

zlokalizowanych podśluzówkowo w jelicie cienkim może nie być uwidocznionych przy użyciu klasycznych metod obrazowania [96]. Wyniki tych badań są również ujemne w 40-60% guzów trzustki [97].

Przebrzuszne USG wykrywa około 30% zmian pierwotnych o typie *insulinoma* i *gastrinoma*, oraz około 40% pierwotnych ognisk rakowiaka [33]. Czulość tej metody jest wyższa w detekcji zmian przerzutowych do wątroby i wynosi 50-80% [1,33].

Czulość spiralnej CT z kontrastem w diagnostyce *insulinoma* i *gastrinoma* szacuje się na 30-60% [33,70,98], natomiast w diagnostyce rakowiaka na 50-60% [33,72]. Zmiany pierwotne i przerzutowe GEP-NET z uwagi na bogate unaczynienie wykazują w większości przypadków silne wzmocnienie po kontraście w fazie tętnicznej [99]. Także większe ogniska rakowiaka (> 2.0 cm) naciekające krezkę, wywołujące reaktywne zwłóknienie, dają charakterystyczny obraz i są lepiej widoczne w CT [20]. Nowe metody obrazowania, takie jak wielorzędowa tomografia komputerowa (MDCT) z obrazowaniem 3D oraz MDCT z enteroklizą przyczyniły się do wyraźnej poprawy jakości obrazowania zmian w jelicie cienkim [95,100]. Czulość tomografii MDCT z kontrastem w diagnostyce *insulinoma* określa się na 63%, a tomografii MDCT z kontrastem z zastosowaniem cienkich 1 mm warstw sięga 85-94% [98,99]. W zależności od techniki badania i typu guza według różnych doniesień CT osiąga czulość 50-90% w detekcji przerzutów do wątroby [33,70,72].

Postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach w technice obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) przyczynił się do poprawy czulości tej metody w detekcji GEP-NET. Według ostatnich badań, MRI przy zastosowaniu optymalnego protokołu badania [94,99] pozwala na wykrycie ponad 90% zmian przerzutowych w wątrobie [101] i w kościach [102] oraz około 80-90% GEP-NET trzustki [32,103,104]. Czulość metody jest natomiast istotnie niższa w lokalizacji zmian pierwotnych pozatrzustkowych [99] a w przypadku rakowiaka wynosi 50-60% [33,105].

Endoskopia i endoskopowe USG (EUS) są przydatne w diagnostyce rakowiaków żołądka, dwunastnicy i odbytnicy [10]. EUS jest metodą z wyboru w ocenie zaawansowania rakowiaków odbytnicy [106,107] i charakteryzuje się wysoką czułością w detekcji małych zmian w trzustce o typie *gastrinoma* i *insulinoma* (czułość- około 90%) [97,108]. Aktualne doniesienia wskazują na stosunkowo małą, określaną na około 45%, czułość badania z użyciem kapsułki endoskopowej w detekcji rakowiaków typu midgut. Jest to metoda mało czuła, zwłaszcza w detekcji zmian podśluzówkowych i rosnących ekscentrycznie [109].

Angiografia, należąca do grupy badań inwazyjnych wykrywa zależnie od doniesienia 30-90% guzów głównie trzustki, a w połączeniu z ASVS nawet 80-100%. Są to jednak procedury obarczone wyższym współczynnikiem powikłań [33,110]. Wiele badań wskazuje na wysoką, sięgającą 98-100%, czułość śródoperacyjnego USG (IOUS) w detekcji GEP-NET trzustki [111,112]. Czułość palpacji śródoperacyjnej opisywana jest na 60-80%, metoda ta jednak wykrywa mniej zmian zlokalizowanych w głowie trzustki [113].

W ostatnich latach zsyntetyzowano wiele nowych radioznaczników do obrazowania guzów NET metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Z jednej strony pojawiły się analogi somatostatyny znakowane galem ^{68}Ga -DOTA-Tyr³-octreotide(TOC) [114,115] i fluorem ((^{18}F)FP)-TOCA (2-[^{18}F]fluoropropionyl)-Lys⁰-Tyr³-octreotate) [116], z drugiej jednak strony bardzo obiecującą grupą radiofarmaceutyków są znaczniki wykorzystujące specyficzną dla guzów NET zdolność wychwytu i dekarboksylacji amin, takie jak ^{11}C -5HTP i ^{18}F -DOPA [74]. Według ostatnich badań, PET z użyciem ^{11}C -5HTP jest najbardziej czułą metodą (ponad 95%) w diagnostyce wszystkich typów GEP-NET i wykrywa więcej zmian ogniskowych niż SRS z ^{111}In -Octreoscanem i CT [117]. Wysoka czułość PET wynika z lepszej rozdzielczości obrazu, co umożliwia obrazowanie zmian o wielkości od 5 mm [74]. PET z użyciem ^{18}F -

fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) ma ograniczone zastosowanie w diagnostyce NET z uwagi na niski metabolizm glukozy w tych nowotworach [74,118]. Tylko niskozróżnicowane guzy o dużej aktywności proliferacyjnej mogą być uwidocznione tym znacznikiem.

Scyntygrafia przy użyciu ^{123}I -MIBG i ^{131}I -MIBG jest również stosowana w diagnostyce GEP-NET, jednakże jej przydatność jest ograniczona ze względu na niską czułość, określaną na około 50% dla rakowiaków i 9% dla GEP-NET trzustki [73,74].

Inne metody stosowane w diagnostyce obrazowej pheochromocytoma

CT i MRI to metody pierwszego rzutu w diagnostyce obrazowej *pheochromocytoma*. Czulość tych metod wynosi 75-100% i zależy od lokalizacji zmiany (93-100% dla lokalizacji nadnerczowej [119]) oraz od tego czy jest to zmiana pierwotna, przerzut czy wznowa [42,120].

Diagnostyka scyntygraficzna jest zalecana rutynowo przed zabiegiem, celem stwierdzenia obecności ewentualnych przerzutów oraz uwidocznienia lokalizacji guzów mnogich i występujących pozanadnerczowo. Scyntygrafia z użyciem ^{123}I -MIBG i ^{131}I -MIBG jest rutynowo stosowana w diagnostyce tych nowotworów. MIBG jest analogiem noradrenaliny, który jest wychwytywany przez transporter amin typu 1 (VMAT-1) obecny na powierzchni komórek guza chromochłonnego. Czulość tej metody w obrazowaniu łagodnych zmian nadnerczowych powyżej 1.0 cm wynosi około 90%, natomiast specyficzność jest wysoka i sięga 99% [121]. Czulość ^{123}I -MIBG jest wyższa (80-100%) w porównaniu do ^{131}I -MIBG (80-90%) [119]. Nowe radioznaczniki stosowane w PET, takie jak ^{18}F -dopamina [122] i ^{11}C -hydroksyfedryna [123], również wykazują wysoką czulość i swoistość (90-100%) w obrazowaniu *pheochromocytoma*.

Diagnostyka biochemiczna guzów NET

W diagnostyce biochemicznej guzów GEP-NET wykorzystuje się markery swoiste dla poszczególnych typów guzów i markery nieswoiste. Do najważniejszych markerów nieswoistych należą chromogranina A (CgA), polipeptyd trzustkowy (PP), gonadotropina kosmówkowa (hCG), a także kalcytonina, alfafetoproteina (AFP), antygen rakowo-płodowy (CEA) oraz enolaza swoista dla neuronów (NSE) [33].

Białka z grupy chromogranin (chromogranina A, chromogranina B (sekretogranina I) i chromogranina C (sekretogranina II)) są powszechnie obecne w tkance endokrynnej w obrębie elektronowo gęstych ziarnistości sekrecyjnych i wydzielane są razem z hormonami do krwioobiegu [124]. Chromogranina A jest uniwersalnym markerem wszystkich typów guzów NET, niezależnie od ich czynności hormonalnej [125]. Podwyższony poziom CgA w surowicy w zależności od typu guza i rodzaju testu stwierdza się u 68-93% chorych z GEP-NET [126], przy specyficzności rzędu 85-98% [127,128]. Poziom chromograniny B jest również czułym, ale mniej specyficznym markerem guzów GEP-NET i częściej bywa podwyższony u pacjentów z *insulinoma*, w porównaniu do CgA [1]. Wielu autorów wykazało przydatność oznaczenia CgA w diagnostyce i monitorowaniu chorych z *pheochromocytoma*. Czułość oznaczenia wynosi 76- 90%, a specyficzność przekracza 90% [129,130].

Liczne badania potwierdziły bezpośredni związek między masą guza a poziomem CgA [127]. Monitorowanie poziomu CgA jest, zatem przydatnym parametrem w ocenie progresji choroby nowotworowej i odpowiedzi na leczenie [127], ma także znaczenie prognostyczne [131].

U 50% pacjentów z GEP-NET stwierdza się podwyższony poziom PP [32]. Ocena PP razem z CgA zwiększa czułość testu do 96% [132]. Poziom hCG- α bywa podwyższony w 30-50% guzów GEP-NET i postuluje się, że może być wskaźnikiem złośliwości guza [129]. Ocena poziomu NSE i CEA z uwagi na niską czułość ma niewielkie znaczenie diagnostyczne

W diagnostyce **rakowiaków** wykazywano przydatność wielu specyficznych markerów biochemicznych, które z uwzględnieniem lokalizacji guza zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Diagnostyka biochemiczna rakowiaków [25,33].

	<i>Foregut</i>	<i>Midgut</i>	<i>Hindgut</i>
Marker biochemiczny	CgA, 5-HTP, 5-HIAA, histamina, G, CRH, ACTH, GHRH, hCG- α	CgA, 5-HT w płytkach, 5-HIAA, tachykininy (neurokinina A i B)	CgA, PP, enteroglukagon, hCG- α

Ocena poziomu kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA), głównego metabolitu serotoniny (5-HT) wykazuje najwyższą przydatność u pacjentów z rakowiakiem typu *midgut* z przerzutami i objawami klinicznymi (czułość 76%, swoistość 100%) [21,25]. Rakowiaki typu *foregut* zawierają niewielką ilość dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych, dlatego do krwioobiegu wydzielany jest głównie 5-hydrokсыtryptofan (5-HTP) a poziom 5-HIAA podwyższony jest tylko w 30% przypadków. Rakowiaki typu *hindgut* nie wydzielają natomiast serotoniny. Liczne pokarmy i leki mają wpływ na poziom 5-HIAA [25,33], dlatego zalecana jest dwukrotna ocena jego stężenia przy zastosowaniu odpowiedniej diety. Poziom 5-HIAA powyżej 150 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ (10-40 $\mu\text{mol}/24\text{h}$) przy współistnieniu objawów klinicznych potwierdza diagnozę. Meijer i wsp. wykazali, że ocena poziomu serotoniny w płytkach jest testem o wyższej czułości i swoistości w porównaniu do badania 5-HIAA w moczu i pozwala rozpoznać rakowiaka wydzielającego niewielkie ilości 5-HT [133], jest to jednak test trudno dostępny i nieuwzględniony w aktualnych wytycznych ENETS [10]. Test oceniający poziom 5-HT w moczu nie ma przewagi nad oceną 5-HIAA w moczu [133].

Swoiste testy biochemiczne przydatne w diagnostyce **GEP-NET trzustki** w zależności od typu guza przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Diagnostyka biochemiczna GEP-NET trzustki [32,33,134,135].

Typ guza	Diagnostyka biochemiczna
<i>Gastrinoma</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ poziom gastryny na czczo > 1000 pg/ml i pH żołądka <2.5 ▪ test sekretynowy oraz ocena BAO i MAO (przy poziomie gastryny 200-1000 pg/ml)
<i>Insulinoma</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ glikemia na czczo < 45 mg% przy poziomie insuliny. >6μU/ml (30 pmol/l) (podwyższony stosunek insulina/glukoza) ▪ test głodowy (48-72h) ▪ poziom C-peptydu >300 pmol/l oraz proinsuliny >25% poziomu insuliny
Glukagonoma	<ul style="list-style-type: none"> ▪ poziom glukagonu na czczo podwyższony 10-20-krotnie (w 20% przypadków prawidłowy)
<i>Somatostatinoma</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ podwyższony poziom somatostatyny na czczo
<i>VIP-oma</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ poziom VIP na czczo >60 pmol/l
Guzy hormonalnie nieczynne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ podwyższony poziom PP, hCG-α, hCG-β

Diagnostyka *pheochromocytoma* opiera się przede wszystkim na wynikach badań biochemicznych. Za najbardziej przydatną uważa się ocenę poziomu metoksykatecholamin w moczu dobowym metodą HPLC. Czulość tego testu oceniana jest na około 96% [40,136]. Ocena poziomu metoksykatecholamin w osoczu jest testem o wyższej czulości, jednak o stosunkowo niskiej swoistości (85%), dlatego zalecana jest głównie u chorych z guzem chromochłonnym występującym rodzinnie [40]. Niższą czulością i specyficznością charakteryzuje się natomiast ocena poziomu amin katecholowych w moczu dobowym [40,136]. W rzadkich przypadkach trudności diagnostycznych wykonuje się testy czynnościowe: test stymulacyjny z glukagonem i test hamowania wydzielania katecholamin z klonidyną [41], choć według niektórych autorów testy te nie mają znaczenia diagnostycznego [40].

Podsumowując, guzy neuroendokrynne stanowią heterogenną grupę nowotworów o zróżnicowanej symptomatyce i przebiegu klinicznym. Postawienie właściwego rozpoznania wymaga wykonania całego szeregu badań obrazowych i laboratoryjnych. Brak pojedynczej metody diagnostycznej, o wysokiej czułości i specyficzności, zmusza do poszukiwania nowych i rozwoju klasycznych metod obrazowania, jak CT, MRI czy USG. Poznanie budowy receptorów komórek nowotworowych, synteza ligandów o wysokim stopniu powinowactwa, sprzężanie ich z radioizotopami o korzystnych parametrach dla obrazowania zdecydowały o postępie, jaki dokonał się w ostatnich latach w diagnostyce i terapii w tych nowotworów. Scyntygrafia z zastosowaniem nowych analogów somatostatyny, jak ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE, o wysokim powinowactwie do SSTR2, wydaje się być obiecującą metodą diagnostyczną, która może przyczynić się do lepszej wykrywalności zmian pierwotnych i przerzutowych guzów NET.

CELE PRACY

1. Porównanie obrazów scyntygraficznych z zastosowaniem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i ^{111}In -Octreoscan u pacjentów z guzem neuroendokrynnym trzustki i przewodu pokarmowego (GEP-NET, *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*) na podstawie oceny gromadzenia znaczników w poszczególnych narządach (ROI, *region of interest*) i w zmianach ogniskowych (stosunek guz/tło), a także na podstawie ilości wykrytych zmian pierwotnych i przerzutowych.
2. Ocena wydolności diagnostycznej scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i tomografii komputerowej w diagnostyce obrazowej guzów GEP-NET na podstawie porównania ich czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej oraz liczby zmian ogniskowych wykrytych poszczególnymi metodami.
3. Porównanie czułości i swoistości scyntygrafii z zastosowaniem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i ^{131}I -MIBG oraz tomografii komputerowej w diagnostyce guza chromochłonnego.
4. Ocena wpływu takich czynników jak obecność przerzutów odległych, dodatni wynik badań biochemicznych, obecność objawów klinicznych oraz zastosowane leczenie (chemioterapia, zimne analogi somatostatyny) na pozytywny wynik badania scyntygraficznego.

METODYKA BADAŃ

Badaniami objęto 93 chorych z podejrzeniem lub histopatologicznym potwierdzeniem guza neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki (GEP-NET) (n=77) oraz guza chromochłonnego (n=16) hospitalizowanych w latach 2002-2005 w Oddziale Klinicznym oraz objętych opieką ambulatoryjną Poradni Przyklinicznej Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

Do badań kierowano:

- pacjentów ze świeżo rozpoznany guzem neuroendokrynnym na podstawie biopsji lub badania pooperacyjnego zmiany pierwotnej lub przerzutowej (do roku od rozpoznania), celem lokalizacji zmiany pierwotnej i oceny stopnia zaawansowania choroby (*staging*),
- pacjentów, którzy pozostawali w grupie obserwacyjnej (*follow-up*) z wcześniej rozpoznany guzem neuroendokrynnym, z podejrzeniem wznowy i/lub przerzutów odległych, lub
- pacjentów z podejrzeniem guza neuroendokrynnego na podstawie objawów klinicznych, badań biochemicznych i innych badań obrazowych.

U wszystkich pacjentów włączonych do badania uzyskano potwierdzenie histopatologiczne choroby.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie na przeprowadzenie badania. Wszyscy pacjenci podpisali pisemną zgodę na udział w badaniu.

U wszystkich pacjentów, po wyrażeniu pisemnej zgody na udział w badaniu, przeprowadzono:

1. Kwestionariusz osobowy
2. Badania laboratoryjne
3. Badania obrazowe
 - a. badania scyntygraficzne:

- scyntyografię z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE u wszystkich pacjentów,
 - scyntyografię z użyciem ^{111}In -Octreoscanu u pierwszych 15 pacjentów z GEP-NET,
 - scyntyografię z ^{131}I -MIBG u pacjentów z *pheochromocytoma* - 16 chorych,
- b. tomografia komputerowa (CT):
- CT jamy brzusznej u wszystkich pacjentów,
 - CT klatki piersiowej u wszystkich pacjentów w przypadku podejrzenia przerzutów odległych w tej lokalizacji - 35 chorych (przy obecności przerzutów w innych lokalizacjach, przy dodatnim wyniku scyntygrafii),
- c. endoskopia, endoskopowe USG (EUS) i śródoperacyjne USG (IOUS) u wybranych pacjentów zgodnie ze wskazaniami.

Kwestionariusz osobowy

Badanie podmiotowe rozszerzono przez wypełnienie szczegółowego kwestionariusza, uwzględniającego następujące dane:

1. wiek i płeć pacjenta
2. czas trwania choroby
3. objawy związane z czynnością hormonalną guza
4. choroby przebyte i współistniejące ze szczególnym uwzględnieniem innych endokrynopatii i chorób nowotworowych
5. zastosowane leczenie guza neuroendokrynnego
6. aktualnie stosowane leki
7. używki
8. rodzinne obciążenie chorobami endokrynologicznymi

Badania laboratoryjne

1. U wszystkich pacjentów oceniono poziom chromograniny A metodą ELISA (DAKO), (zakres normy 2-18U/l).
2. U pacjentów z rakowiakiem oceniano poziom kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w dobowej zbiorce moczu metodą kolorymetryczną (zakres normy 10-40 $\mu\text{mol}/24\text{h}$). Badanie wykonywano dwukrotnie w odstępie tygodnia i wynik uśredniono. Przed pomiarem przez 2 dni pacjenci stosowali dietę z wyłączeniem pokarmów bogatych w tyraminę, odstawiono także leki zgodnie z wytycznymi [33].
3. U pacjentów z *insulinoma* oznaczono poziom insuliny i glukozy na czczo, a w wybranych przypadkach wykonano test głodowy. Poziom insuliny oceniano metodą IRMA (Biosource) (zakres normy 1,0-25 $\mu\text{IU}/\text{ml}$).
4. U pacjentów z *gastrinoma* wykonano oznaczenie poziomu gastryny na czczo metodą RIA (zakres normy 0-60 pmol/l). W wybranych przypadkach wykonano test sekretynowy.
5. W przypadku podejrzenia ektopowego wydzielania hormonów wykonano dodatkowo odpowiednie oznaczenia (ACTH, rytm kortyzolu, GH)
6. U pacjentów z guzem chromochłonny oceniano:
 - a. poziom amin katecholowych w dobowej zbiorce moczu: adrenalina (0-10 $\mu\text{g}/24\text{h}$), noradrenalina (0-50 $\mu\text{g}/24\text{h}$) - metodą fluorescencyjną, kwas wanilinomigdałowy (9-36 $\mu\text{mol}/24\text{h}$) - metodą kolorymetryczną,
 - b. poziom metoksykatecholamin w dobowej zbiorce moczu: metanefryna (52-341 $\mu\text{g}/24\text{h}$), normetanefryna (88-440 $\mu\text{g}/24\text{h}$), 3-metoksytyramina (do 220 $\mu\text{g}/24\text{h}$)- metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC, *high performance liquid chromatography*) z detekcją elektrochemiczną (Bio-Rad).

Przed pomiarem wprowadzono na 2 dni dietę z wyłączeniem pokarmów bogatych w wanilinę oraz odstawiono leki zgodnie z wytycznymi [41]. Szczegółowe informacje na temat diety pacjenci otrzymali w formie pisemnej.

Ocenę poziomu chromograniny A, 5-HIAA, oraz amin katecholowych wykonano w Zakładzie Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej Collegium Medicum UJ, ocenę poziomu metoksykatecholamin wykonano w Pracowni Biochemii Lipidów Instytutu Pediatrii Collegium Medicum UJ, ocenę poziomu insuliny wykonano w Pracowni Radioimmunologii Kliniki Endokrynologii Szpitala Uniwersyteckiego a oznaczenie poziomu gastryny wykonano w Pracowni Radioimmunologii Katedry Fizjologii Collegium Medicum UJ w Krakowie.

Badania obrazowe

Badania scyntygraficzne

1. Przygotowanie radiofarmaceutyków

Farmaceutyczny zestaw peptydowy do otrzymywania $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ ([Tyr³]octreotate) (POLATOM Sp. z o.o., Polska) składa się z dwóch suchych kompozycji w oddzielnych, szczelnie zamkniętych pojemnikach, z których jeden zawiera związek peptydowy - stabilny analog somatostatyny - HYNIC-TATE (20 µg), czynnik redukujący chlorek cyny (II) (40 µg), ligand uzupełniający - tricine (N-Tris(hydroxymethyl)-methyl glycine) (50 mg) i mannitol (10 mg), drugi natomiast zawiera liofilizat roztworu EDDA (ethylenediamine-N,N'-diacetic acid) (10 mg) w buforze fosforanowym.

Radioznacznik był otrzymywany w Pracowni Medycyny Nuklearnej Katedry i Kliniki Endokrynologii CMUJ poprzez dodanie w warunkach sterylnych do zestawu zawierającego: HYNIC-TATE, EDDA przygotowanej w oddzielnej fiolece. Preparat był następnie znakowany technetem o aktywności 1-1.5 GBq otrzymywanym z generatora $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ w 1-2 ml eluatu (POLATOM Sp. z o.o) a następnie poddany inkubacji w temperaturze 80°C przez 20 minut. Wyznakowany preparat otrzymywano w wyniku

reakcji redukcji nadtechnecjanu sodowego ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$), otrzymanego z eluatu, przez kationy cynawe (Sn^{2+}) i reakcji zredukowanego $^{99\text{m}}\text{Tc}$ z HYNIC-TATE w obecności koligandów tricine i EDDA. Radioznacznik o aktywności 740 MBq był podawany pacjentom dożylnie.

Kontrolę czystości radiochemicznej przeprowadzano z zastosowaniem pasków chromatograficznych ITLC-SG (Gelman) z użyciem 0.9% roztworu soli fizjologicznej jako substancji rozwijającej dla stwierdzenia radioaktywności niezwiązanej z peptydem. Pasek przecinano w miejscu $R_1 = 0.5$ i oceniano aktywność dwóch części w komorze jonizacyjnej. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE oraz $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -koloid pozostawały w miejscu naniesienia próbki, podczas gdy niezwiązany nadtechnecjan oraz $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA przemieszczały się z rozpuszczalnikiem. Kontrola jakości została również przeprowadzona z zastosowaniem kolumny SepPak C-18 (Waters) aktywowanej przy użyciu 5 ml 80% roztworu etanolu i 5 ml 0.9% roztworu soli fizjologicznej. Objętość 0.1 ml wyznakowanego preparatu była przefiltrowywana przez kolumnę, którą następnie przepłukiwano kolejno 5 ml 0,9% roztworu soli i 5 ml 80% roztworu etanolu. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE został wyeluowany z frakcją etanolu, wolny technet z frakcją soli, natomiast koloid pozostawał zaabsorbowany na kolumnie. Oceniono radioaktywność dwóch frakcji eluatu i kolumny. Czystość radiochemiczna przekraczała 90% w obu metodach.

Radioznaczniki - ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-octreotide (^{111}In -Octreoscan) (OctreoScan, Mallincrodt Diagnostica, Petten, Netherlands) i ^{131}I -MIBG (meta-jodo-benzylguanidyna) (POLATOM Sp. z o.o., Polska) - były przygotowywane z komercyjnie dostępnych zestawów zgodnie z zaleceniami producentów.

2. Protokół badania scyntygraficznego

Do scyntygrafii ze znakowanymi analogami somatostatyny pacjenci byli przygotowywani poprzez zastosowanie diety płynnej na 2 dni przed badaniem a na dzień przed badaniem i

w dniu badania - środków przeczyszczających (glikol polietylenowy (Fortrans)), w celu ograniczenia zalegania izotopu w przewodzie pokarmowym. U 8 chorych leczonych długodziałającymi analogami somatostatyny na miesiąc przed badaniem odstawiono te preparaty i zastąpiono je krótkodziałającymi analogami, które były podawane do 48 godzin przed badaniem.

Scyntygrafia z użyciem $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ (740 MBq)

U pierwszych 15 pacjentów wykonano badanie całego ciała - *Whole Body* (WB) - po 10 minutach oraz po 1, 2, 3, 4 i 24 godzinach oraz badanie tomograficzne *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) jamy brzusznej po 4 godzinach, po dożylnym podaniu znacznika celem ustalenia właściwego protokołu badania. U wszystkich pozostałych pacjentów wykonywano rutynowo badanie WB po 10 minutach oraz po 4 i 24 godzinach, oraz badanie SPECT jamy brzusznej po 4 godzinach. Dodatkowo, u wybranych pacjentów wykonywano badanie WB po 1 godzinie, zgodnie z zaleceniem Decristoforo i wsp. [90,91], celem uniknięcia artefaktów związanych z jelitowym zleganiem znacznika. Badanie SPECT klatki piersiowej po 4 godzinach wykonano u 35 chorych z podejrzeniem przerzutów odległych w tej lokalizacji (obecne zmiany w badaniu WB, w CT klatki piersiowej lub obecne przerzuty w innych lokalizacjach).

Scyntygrafia z zastosowaniem $^{111}\text{In-Octreoscanu}$ (180 MBq)

Badanie WB przeprowadzono po 24 i 48 godzinach od dożylnego podania znacznika.

Scyntygrafia z użyciem $^{131}\text{I-MIBG}$ (74 MBq)

Badanie WB przeprowadzono po 24 i 48 godzinach od dożylnego podania znacznika.

Aby zablokować wychwyty radioizotopu ^{131}I w tarczycy pacjentom podawano płyn Lugola

w ilości 40 mg na dzień, zaczynając od trzeciego dnia przed podaniem radiofarmaceutyku, aż do trzeciego dnia po podaniu radiofarmaceutyku włącznie. Na 7 dni przed badaniem odstawiano leki blokujące wychwyt MIBG, takie jak sympatykomimetyki i labetalol.

3. Technika badania scyntygraficznego

Badania scyntygraficzne były przeprowadzone z zastosowaniem dwugłowicowej gamma kamery E.CAM (Siemens) wyposażonej w kolimatory: równoległy kolimator niskoenergetyczny o wysokiej rozdzielczości (LEHR) dla ^{99m}Tc , średnioenergetyczny kolimator ogólnego stosowania (MEAP) dla ^{111}In oraz kolimator wysokoenergetyczny dla ^{131}I . Do obróbki danych zastosowano systemy operacyjne *e.soft* i *ICON*. Badania WB były wykonywane w projekcji przedniej (AP) i tylnej (PA) z zastosowaniem matrycy 256x1024 przy przesuwie stołu 3-6 cm/min. Badanie SPECT jamy brzusznej i klatki piersiowej było wykonywane przy obrocie 360° (180° dla każdej głowicy), w technice „*step and shoot mode*” (30s na obraz). Dane akwizycyjne zostały zgromadzone na matrycy komputerowej 128x128 i przetworzone przy użyciu techniki „*filtered back-projections*” z zastosowaniem filtra Butter-worth oraz rekonstrukcji iteracyjnej (OSEM 2D; liczba iteracji – 4 lub 8). Czas między scyntyografią ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE a ^{111}In -Octreoscanem u pacjentów z GEP-NET, oraz między scyntyografią z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE a ^{131}I -MIBG u pacjentów z guzem chromochłonnym wynosił 1-4 tygodni.

Tomografia komputerowa (CT)

Badania tomograficzne wykonywano przy użyciu 10-rzędowego spiralnego tomografu komputerowego Siemens Sensation 10.

Protokół badania tomograficznego

CT klatki piersiowej

Badanie przeglądowe i po podaniu kontrastu,

- KV=120,
- szybkość rotacji lampy 0.5/sekundę,
- kolimacja wiązki - 1.5 mm, grubość warstwy - 6 mm, przesuw stołu - 15 mm/1 obrót lampy,
- rekonstrukcja warstwy w płaszczyźnie strzałkowej i koronalnej 2x2 mm,
- kontrast - opóźnienie - około 30 sekund, ilość kontrastu - 80-100 ml, szybkość podawania kontrastu 2.5 ml/sekundę.

CT jamy brzusznej

Wielofazowa spiralna tomografia,

- KV=120,
- szybkość rotacji lampy 0.5/sekundę,
- badanie przeglądowe: kolimacja wiązki - 3 mm, grubość warstwy - 5 mm, przesuw stołu -18 mm/1 obrót lampy,
- faza tętnicza: kolimacja wiązki - 1.5 mm, grubość warstwy - 5 mm, przesuw stołu - 12 mm/1 obrót lampy,
- faza żylna: kolimacja wiązki - 1.5 mm, grubość warstwy - 5 mm, przesuw stołu - 12 mm/1 obrót lampy ,
- rekonstrukcja warstwy w płaszczyźnie strzałkowej i koronalnej: w fazie tętniczej i w fazie żylny 2x2 mm,

- kontrast - opóźnienie około 25 sekund (faza tętnicza), około 60 sekund (faza żylna)
- u pacjentów z guzem chromochłonnym wykonywano dodatkowe badanie po 7 minutach od podania kontrastu
- ilość kontrastu - 100-120 ml, szybkość podawania kontrastu 5 ml/sekundę.

U 22 pacjentów (15 z GEP-NET i 7 z guzem chromochłonnym) badanie wykonano z zastosowaniem dwurzędowego spiralnego tomografu komputerowego HeliCAT Twin Flash, Elscint, przy następujących parametrach badania:

- CT jamy brzusznej: pitch- 1, grubość warstwy -8 mm, rekonstrukcja-5mm
- CT klatki piersiowej- pitch-1, grubość warstwy- 5 mm, rekonstrukcja – 4 mm

Czas między tomografią a scyntyografią z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE wynosił 2-6 tygodni.

Analiza badań obrazowych

1. Ocena półilościowa obrazów scyntygraficznych

Celem oceny kinetyki i biodystrybucji ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE aktywność znacznika w poszczególnych narządach obliczono metodą półilościową poprzez ręczne zaznaczenie obszarów zainteresowania (ROI, *region of interest*) dla wątroby, śledziony, nerki lewej (aby uniknąć nałożenia aktywności z wątroby) i płuca prawego w badaniu WB (AP i PA) dla wszystkich czasów akwizycji (po 10 minutach oraz po 1, 2, 3, 4 i 24 godzinach) u pierwszych 15 pacjentów, z uwzględnieniem narządów, w których nie stwierdzono patologicznego gromadzenia znacznika. Obliczono średnią geometryczną zliczeń z projekcji AP i PA dla danego narządu, skorygowano ją względem rozpadu i wyrażono jako procent podanej dawki. Za 100% podanej dawki uznano aktywność z powierzchni całego ciała po 10 minutach [137]. Porównano również aktywność ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i ^{111}In -Octreoscanu w poszczególnych narządach na podstawie

ROI obliczonych dla skanów uzyskanych w czasie optymalnym dla obrazowania, czyli odpowiednio po 4 i 24 godzinach.

Stopień gromadzenia znacznika w tkance guza oceniono poprzez stosunek guz/tło dla zmian pierwotnych i dla większości zmian przerzutowych (do 5 zmian o najwyższym wychwycie w danym narządzie) [82]. Wskaźnik guz/tło obliczono dla obrazów WB (po 4 godzinach) i SPECT jako stosunek średniej liczby zliczeń z obszaru ROI dla zmiany ogniskowej do średniej liczby zliczeń z obszaru tła (około 50 pikseli).

W grupie 15 pacjentów, u których wykonane były badania ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i ^{111}In -Octreoscan porównano ilość wykrytych zmian ogniskowych oraz stosunki guz/tło dla korespondujących zmian, stosując ROI o określonej liczbie pikseli dla danej zmiany.

U pacjentów z guzem chromochłonnym porównano stosunki guz/tło dla zmian uwidoczniionych w scyntygrafii z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i ^{131}I -MIBG.

2. Ocena jakościowa obrazów scyntygraficznych i tomograficznych

W badaniu scyntygraficznym za zmianę patologiczną uznawano ognisko gromadzenia znacznika w typowej lokalizacji. Ogniska guzów neuroendokrynych uwidocznione w badaniu CT w większości przypadków wykazywały charakterystyczne wzmocnienie po podaniu kontrastu.

Wyniki scyntygrafii porównano z wynikami tomografii komputerowej (w części przypadków także z wynikami endoskopii, EUS, IOUS) oraz z wynikami badań histopatologicznych lub cytologicznych. W przypadku ogniska pierwotnego wynik scyntygrafii uznawano za **prawdziwie dodatni**, jeżeli uzyskano potwierdzenie histopatologiczne zmiany. Natomiast w przypadku zmian przerzutowych i ognisk wznowy, wynik SRS zgodny z wynikami innych badań obrazowych i/lub z wynikiem badań histopatologicznych oceniano jako **prawdziwie dodatni**. Dla mnogich zmian przerzutowych (zlokalizowanych w więcej niż jednym narządzie) diagnozę opierano na

podstawie dodatniego wyniku histopatologicznego biopsji jednej ze zmian (najczęściej w wątrobie). Zmiany nie wykryte w scyntygrafii a uwidocznione innymi metodami obrazowania i potwierdzone badaniem histopatologicznym uznawano za **falszywie ujemne**. Zmiany ogniskowe uwidocznione w scyntygrafii, niewidoczne w innych badaniach obrazowych podczas okresu *follow-up* i nie zweryfikowane histopatologicznie zostały uznane za **falszywie dodatnie**. W sposób analogiczny oceniano zmiany uwidocznione w badaniu CT. Okres obserwacji liczony od scyntygrafii z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE wynosił średnio 15 ± 11 miesięcy.

Porównano czułość, swoistość, wartość predykcyjną dodatnią i ujemną ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE SRS i CT. Parametry te policzono osobno dla ognisk pierwotnych i dla zmian przerzutowych w poszczególnych narządach (obecność przerzutów w danym narządzie oceniano jako 1 a ich brak jako 0). Porównano ponadto ilość zmian ogniskowych wykrytych w CT i w SRS w poszczególnych narządach. Mnogie zmiany w wątrobie w liczbie równej lub większej niż 10 umownie liczono jako 10, natomiast mnogie węzły chłonne w jamie brzusznej w śródpiersiu i w płucach w liczbie równej lub większej niż 5 uznawano jako 5.

U pacjentów z guzem chromochłonnym porównano czułość i swoistość ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE, ^{131}I -MIBG i CT dla zmian zlokalizowanych w nadnerczach.

ANALIZA STATYSTYCZNA

W celu opracowania wyników pracy posłużono się pakietem statystycznym Statistica wersja 6.0 z wykorzystaniem następujących metod statystycznych:

1. Statystyki opisowe – z określeniem wartości średnich, odchylenia standardowego zmiennej, procentowego rozkładu zmiennych
2. Porównania wartości średnich między dwoma niezależnymi grupami dokonano za pomocą testu t-studenta
3. Do porównania zmiennych skategoryzowanych oraz ciągłych, które nie przyjmowały wartości charakterystycznych dla rozkładu normalnego wykorzystano test U Mann'a Whitney'a
4. Celem porównania czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej scyntygrafii i tomografii komputerowej zastosowano test chi-kwadrat (porównanie proporcji, test jednostronny)
5. Test znaków zastosowano dla porównania ilości zmian ogniskowych uwidocznionych w tomografii komputerowej i scyntygrafii
6. W celu oceny zależności pomiędzy badanymi zmiennymi wykorzystano analizę korelacji Pearsona.

Istotność statystyczną stwierdzano wówczas, jeśli p przyjmowało wartości mniejsze od 0.05.

WYNIKI

Charakterystyka populacji

Badana grupa liczyła 93 pacjentów, w tym 50 kobiet i 43 mężczyzn - 77 chorych z guzem neuroendokrynnym przewodu pokarmowego i trzustki (GEP-NET) i 16 z guzem chromochłonnym nadnercza. Średni wiek w badanej grupie wynosił 51.2 ± 16.2 lat (średni wiek kobiet 52.5 ± 16.8 , średni wiek mężczyzn 49.7 ± 15.5). Grupa obejmowała 71 chorych z rozpoznaniem histopatologicznym guza neuroendokrynnego (66 z GEP-NET, 5 z guzem chromochłonnym nadnercza), których badano celem stwierdzenia obecności przerzutów odległych i/lub wznowy miejscowej, oraz 22 pacjentów z klinicznym podejrzeniem NET (11 pacjentów z GEP-NET oraz 11 z guzem chromochłonnym nadnercza), diagnozowanych celem lokalizacji zmiany pierwotnej i weryfikacji wstępnego rozpoznania.

Z uwagi na odmienny przebieg kliniczny, symptomatologię i stopień ekspresji receptorów somatostatynowych wyniki uzyskane w podgrupach pacjentów z GEP-NET oraz z guzem chromochłonnym przeanalizowano i przedstawiono oddzielnie.

Charakterystyka pacjentów z GEP-NET

Podgrupa pacjentów z GEP-NET liczyła 77 pacjentów (34 mężczyzn i 43 kobiety) i obejmowała 50 chorych z rakowiakiem oraz 27 z GEP-NET trzustki. Średni wiek wyniósł 53.2 ± 16.0 lat. W podgrupie tej 66 osób włączono do badania z rozpoznaniem choroby, uzyskanym na podstawie badania histopatologicznego wcześniej usuniętej operacyjnie zmiany pierwotnej (43 chorych), bądź bioptatu zmiany pierwotnej (18 chorych) lub przerzutowej w przypadku, gdy ognisko pierwotne nie było znane (5 chorych). Pozostałych 11 chorych włączono do badania na podstawie klinicznego podejrzenia guza GEP-NET.

W analizowanej podgrupie 51 pacjentów badano celem oceny stopnia zaawansowania procesu nowotworowego (*staging*) i/lub lokalizacji zmiany pierwotnej, natomiast 26 chorych pozostających w grupie obserwacyjnej (ponad rok od rozpoznania guza GEP-

NET) - z powodu podejrzenia wznowy i/lub przerzutów odległych (*follow-up*). Średni czas od rozpoznania histopatologicznego w grupie *staging* wynosił 5.3 ± 3.8 miesiące, natomiast w grupie *follow-up* 5.1 ± 3.7 lat. Przed badaniem przerzuty odległe stwierdzano u 9 chorych, w tym u 5 chorych z nieznanym ogniskiem pierwotnym.

Po przeprowadzeniu badań obrazowych i po uzyskaniu ostatecznej weryfikacji histopatologicznej obecność zmian nowotworowych stwierdzono u 48 chorych (27 z rakowiakiem i 21 z GEP-NET trzustki), w tym u 34 chorych uwidoczniono obecność zmiany pierwotnej, u 24 chorych przerzutów odległych oraz u 9 wznowy miejscowej. Wśród 5 chorych z rozsiewem nowotworowym o nieznanym ognisku pierwotnym u dwóch stwierdzono rakowiaka jelita cienkiego, u kolejnych dwóch rakowiaka kątnicy oraz u jednego z nich guza trzustki z ektopowym wydzielaniem ACTH. W grupie 11 pacjentów z podejrzeniem GEP-NET ostatecznie zdiagnozowano w siedmiu przypadkach *insulinoma*, w dwóch *gastrinoma* oraz po jednym przypadku rakowiaka jelita cienkiego i guza trzustki z ektopowym wydzielaniem ACTH.

Stosując klasyfikację WHO guzów GEP-NET z 2000 roku [14], uwzględniając wielkość zmiany, aktywność mitotyczną, obecność lokalnej inwazji i przerzutów odległych, 36 pacjentów zakwalifikowano do grupy NETWD (*neuroendocrine tumour well differentiated*) (w tym NETWD II w 11 przypadkach), natomiast 41 do grupy NECLM (*neuroendocrine carcinoma low malignancy*). Charakterystykę pacjentów z guzem GEP-NET przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Charakterystyka pacjentów z guzem GEP-NET z uwzględnieniem lokalizacji zmiany pierwotnej oraz typu guza według klasyfikacji WHO z 2000 roku.

TYP GUZA	Lokalizacja zmiany pierwotnej	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów po usunięciu zmiany pierwotnej ¹	Staging	Follow up	Klasyfikacja WHO	
						NETWD	NECLM
Rakowiak (n=50, 26 kobiet i 24 mężczyzn, średni wiek 53.8±15.4 lat)	Żołądek	10	4	5	5	7 (2*)	3
	Dwunastnica	8	3	5	3	3(1*)	5
	Jelito cienkie	8	4	4	4	0	8
	Kątnica	4	2	2	2	0	4
	Wyrostek robaczkowy	5	5	4	1	5(1*)	0
	Odbytnica	15	14	13	2	11	4
GEP-NET trzustki (n=27, 17 kobiet i 10 mężczyzn, średni wiek 52.0±17.3 lat)	<u>Trzustka:</u> <i>Insulinoma</i>	8	1	8	0	6 (4*)	2
	<i>Glucagonoma</i>	6	4	3	3	2 (2*)	4
	<i>Gastrinoma</i>	5	3	3	2	2 (1*)	3
	<i>Somatostatinoma</i>	2	1	2	0	0	2
	Guz trzustki z ektopią ACTH	2	0	1	1	0	2
	Guzy nieczynne hormonalnie	4	2	1	3	0	4
Razem (n=77, 43 kobiety i 34 mężczyzn, średni wiek 53.2 ±16.0 lat)		77	43	51	26	36 (11*)	41

¹ liczba pacjentów po usunięciu zmiany pierwotnej przy włączeniu do badania
* NETWD podtyp II

Posługując się podziałem rakowiaków, opartym na pochodzeniu embriologicznym, z odcinka *foregut*, *midgut* i *hindgut* wywodziło się odpowiednio 28, 42 i 30% guzów.

U 7 pacjentów z rakowiakiem żołądka występował typ 1 choroby (mnogie ogniska u 5 chorych) ze współistniejącym zanikowym zapaleniem żołądka, 2 pacjentki były skierowane do badań po operacji rakowiaka typu 3 z podejrzeniem wznowy, natomiast u 1 chorego rozpoznano typ 2 rakowiaka żołądka, współistniejący z zespołem MEN-1.

Objawy kliniczne w grupie pacjentów z GEP-NET

Spośród 27 pacjentów z rakowiakiem, u których ostatecznie potwierdzono czynną chorobę nowotworową, u 7 (25.9 %) stwierdzono objawy kliniczne charakterystyczne dla zespołu rakowiaka (tabela 6). Zespół ten występował u jednego chorego z rakowiakiem typu *foregut* (żołądek) oraz u 6 chorych z rakowiakiem typu *midgut* (dwunastnica - 1, jelito cienkie - 3, kątnica - 2). U 6 pacjentów z zespołem rakowiaka obecne były przerzuty do wątroby, natomiast w jednym przypadku był to rozsiały rakowiak żołądka z przerzutami do płuc. Średni czas trwania objawów przed właściwym rozpoznaniem wynosił 5.8 ± 3.2 lat. W grupie pacjentów z rakowiakiem typu *hindgut* nie obserwowano objawów zespołu rakowiaka.

Tabela 6. Częstość występowania poszczególnych objawów klinicznych u pacjentów z zespołem rakowiaka.

Objawy kliniczne	Ilość pacjentów
Skurczowe bóle brzucha	7 (100%)
Biegunki	6 (86 %)
Napadowe zaczerwienienie twarzy	4 (57%)
Spadki ciśnienia tętniczego	3 (43%)

U większości pacjentów z rakowiakiem typu *foregut* i *hindgut* objawy kliniczne były skąpe i niecharakterystyczne a zmiana pierwotna była najczęściej wykryta przypadkowo w badaniu endoskopowym. W grupie chorych z rakowiakiem typu *foregut* dominowały objawy dyspeptyczne, jak ucisk, ból i pieczenie w okolicy nadbrzusza (n=9), nudności (n=6), wzdęcia (n=7). Pacjenci z rakowiakiem typu *hindgut* prezentowali takie objawy, jak bóle podbrzusza (n=6), okresowe biegunki (n=4), krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego (n=3), zaparcia (n=3). Wśród chorych z rakowiakiem typu *midgut* u trzech pierwotnie rozpoznano zespół jelita drażliwego a u kolejnych 3 pacjentów pierwszym objawem choroby była niedrożność przewodu pokarmowego, gdzie zmiana pierwotna została usunięta przypadkowo przy okazji zabiegu operacyjnego.

Rakowiak wyrostka robaczkowego u wszystkich pacjentów został przypadkowo zdiagnozowany w badaniu histopatologicznym po resekcji wyrostka.

U pacjentów z GEP-NET trzustki, skierowanych do badań przed usunięciem zmiany pierwotnej, występowały objawy charakterystyczne dla poszczególnych typów guzów: *insulinoma* - objawy hypoglikemii i neuroglikopenii; *gastrinoma* - choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, biegunki; *glucagonoma* - cukrzyca o łagodnym przebiegu; *somatostatinoma* i guzy hormonalnie nieczynne - spadek masy ciała, bóle nadbrzusza; guzy z ektopowym wydzielaniem ACTH - nasilone objawy zespołu Cushinga. Pacjenci diagnozowani z powodu podejrzenia wznowy miejscowej w większości nie prezentowali żadnych objawów i kierowani byli do badań głównie na podstawie podwyższonego poziomu CgA.

Leczenie chorych z GEP-NET przed włączeniem do badania

Spśród 77 pacjentów z guzem GEP-NET 47 było leczonych przed włączeniem do badania. Rodzaj zastosowanej terapii przedstawia tabela 7.

Tabela 7. Rodzaj terapii u pacjentów z GEP-NET przed włączeniem do badania.

Terapia	Ilość pacjentów
Leczenie operacyjne	18
Endoskopowa resekcja	14
Operacja i chemioterapia	8
Analogi somatostatyny	3
Operacja, chemioterapia i analogi somatostatyny	3
Termoablacja, chemioterapia, analogi somatostatyny	1
Bez leczenia	30
Razem	77

Charakterystyka pacjentów z guzem chromochłonnym nadnercza

Podgrupa pacjentów z *pheochromocytoma* obejmowała 16 chorych (9 mężczyzn i 7 kobiet), w średnim wieku 41.9 ± 14.2 lat. Spośród nich 13 pacjentów skierowano z podejrzeniem guza chromochłonnego (na podstawie objawów klinicznych i/lub podwyższonego poziomu amin katecholowych i ich metabolitów i/lub obecności zmiany ogniskowej w CT nadnerczy z typowym wzmocnieniem po podaniu kontrastu) a pozostałych 3 pacjentów po operacji nadnercza z powodu *pheochromocytoma* diagnozowano w związku z podejrzeniem wznowy, przerzutów lub zmiany w drugim nadnerczu. U 2 pacjentów z guzem chromochłonnym rozpoznano zespół wielogruzołowy MEN (w jednym przypadku MEN-2A, w drugim – MEN-2B). Ostatecznie zmianę ogniskową w nadnerczach uwidoczniło u 15 chorych, w tym u 14 chorych zmianę pierwotną (w jednym przypadku zmiany obustronne), i u jednego wznowę miejscową. Mnogie zmiany przerzutowe stwierdzono w jednym przypadku złośliwego guza chromochłonnego nadnercza. Objawy kliniczne stwierdzane u pacjentów z *pheochromocytoma* przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Częstość występowania poszczególnych objawów klinicznych u pacjentów w podgrupie pheochromocytoma.

Objaw	Ilość pacjentów
Nadciśnienie tętnicze – w tym:	14 (87%)
- nadciśnienie tętnicze napadowe	9 (56%)
- nadciśnienie tętnicze utrwalone	5 (31%)
Tachykardia	9 (56%)
Ból głowy	8 (50%)
Potliwość	6 (37%)
Bładość	4 (25%)
Stenokardia	4 (25%)
Ból brzucha	4 (25%)
Nudności, wymioty	3 (19%)

Maksymalne wartości ciśnienia tętniczego, podawane przez pacjentów, wynosiły średnio 198.1 ± 39.2 mmHg i 109.7 ± 20.2 mmHg, odpowiednio dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Średni czas trwania objawów klinicznych wynosił 2.3 ± 2.8 lat. U dwóch chorych, u których nie stwierdzono objawów typowych dla *pheochromocytoma* (prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, prawidłowy poziom amin katecholowych i metoksykatecholamin) wykonano test stymulacji z glukagonem. U pacjentki z zespołem MEN-2B z obustronnymi zmianami w nadnerczach wynik testu był dodatni klinicznie (wzrost ciśnienia do 140/90mmHg) oraz biochemicznie, natomiast u pacjenta z zespołem MEN-2A test z glukagonem był ujemny zarówno klinicznie, jak i biochemicznie, a rozpoznanie ostatecznie postawiono na podstawie dodatnich wyników badań obrazowych.

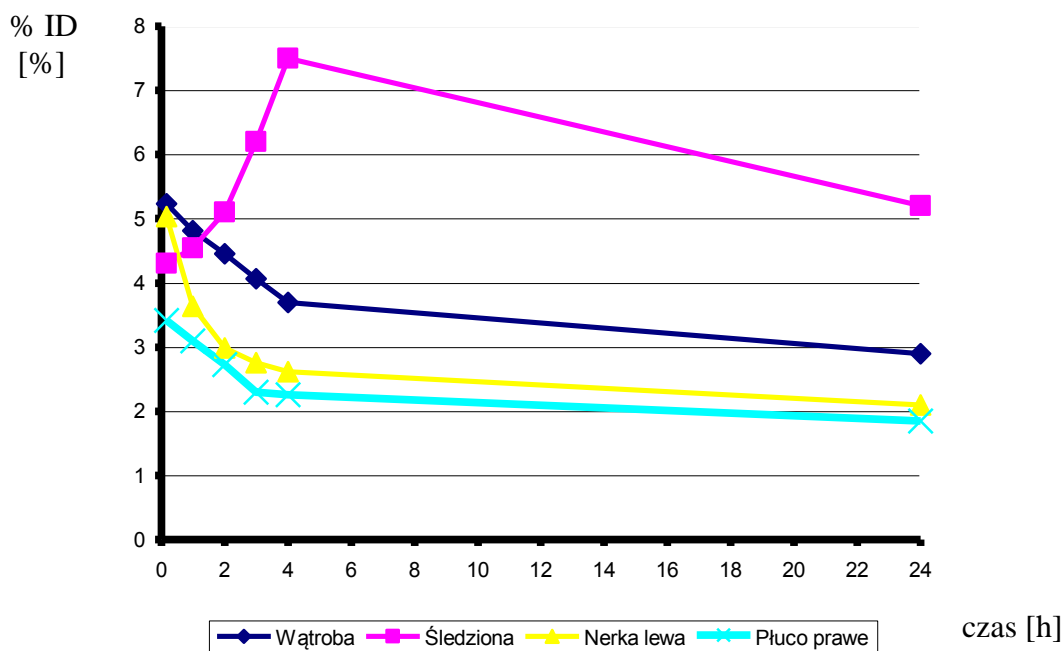
Wyniki badań obrazowych

Kinetyka i biodystrybucja $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$

U wszystkich pacjentów uzyskano wysokiej jakości obrazy scyntygraficzne z zastosowaniem analogu somatostatyny $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$. Nie obserwowano efektów ubocznych po podaniu radiofarmaceutyku. Gromadzenie znacznika w narządach mięszzowych (wątroba, nerki, śledziona) oraz szybką eliminację przez nerki uwidoczniło już po 10 minutach. Kinetyka i biodystrybucja znacznika w poszczególnych narządach przedstawiona została na rycinie 1. Obliczenia zostały wykonane na podstawie 15 pierwszych badań z uwzględnieniem narządów, w których nie stwierdzono zmian ogniskowych. Nieznaczny wzrost gromadzenia $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ obserwowany był jedynie w obrębie śledziony do 4 godzin od podania, następnie obserwowano powolny spadek gromadzenia znacznika w zakresie

wszystkich narządów. Największe gromadzenie radiofarmaceutyku stwierdzono w śledzionie, natomiast relatywnie niskie w wątrobie i w płucach.

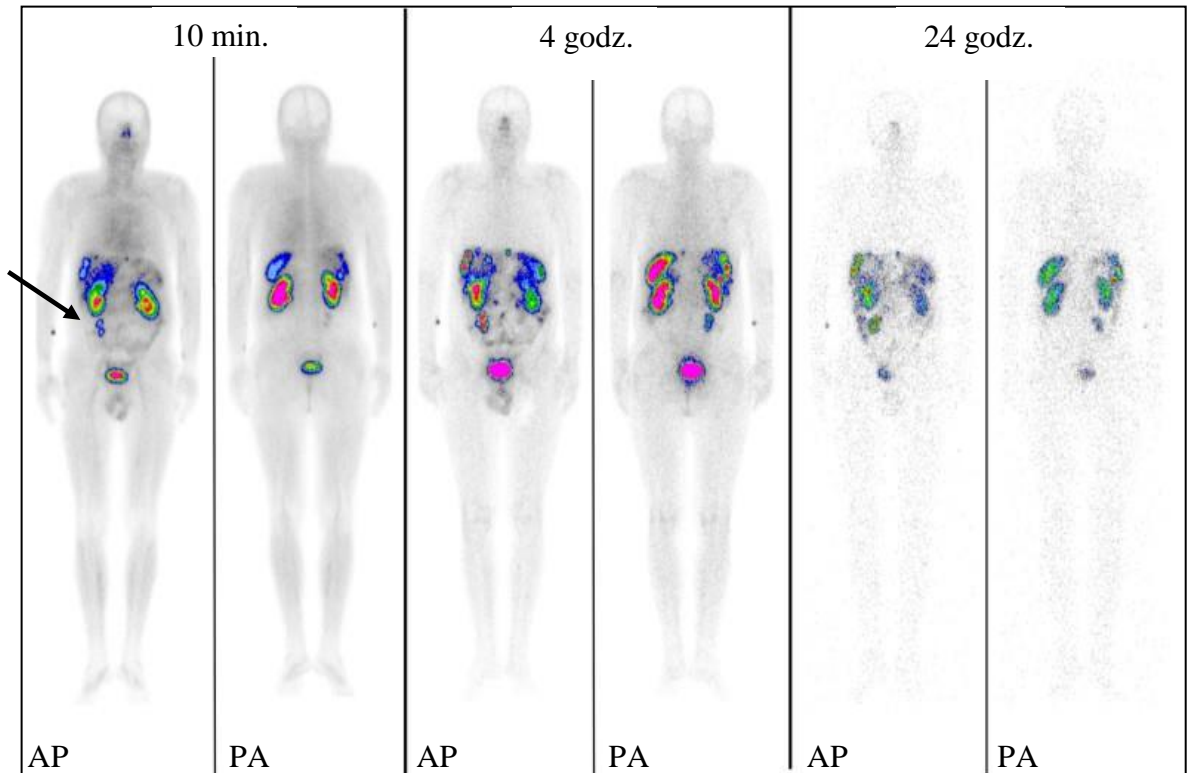
Rycina 1. Kinetyka i biodystrybucja $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ w poszczególnych narządach w funkcji czasu. Narządowe gromadzenie znacznika wyrażono jako procent podanej dawki (% ID). Za 100% podanej dawki uznano aktywność z powierzchni całego ciała po 10 minutach. Dane skorygowano względem rozpadu.



Analiza stosunków guz/tło w scyntygrafii z użyciem $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$

W obrazach scyntygraficznych uzyskanych z zastosowaniem $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ uwidoczniono szybki, już po 10 minutach, wychwyt znacznika w obrębie zmian ogniskowych. Najwyższe wartości wskaźnika guz/tło obserwowano po 4 godzinach a zmiany ogniskowe były nadal widoczne po 24 godzinach od podania znacznika. Przykład scyntygrafii z użyciem $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ u pacjenta z mnogimi przerzutami do wątroby rakowiaka kątncy przedstawia rycina 2.

Rycina 2. Badanie scyntygraficzne z użyciem $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ (WB po 10 minutach oraz po 4 i 24 godzinach w projekcji AP i PA) u 56-letniego pacjenta z rakowiakiem kątnicy (ognisko pierwotne zaznaczone strzałką) oraz mnogimi przerzutami do wątroby.



Średni stosunek guz/tło dla zmian pierwotnych i przerzutowych zlokalizowanych w różnych narządach w obrazach WB i SPECT u pacjentów z rakowiakiem przedstawiono w tabeli 9, natomiast u pacjentów z GEP-NET trzustki w tabeli 10.

W badaniu SPECT w porównaniu z WB uzyskano istotnie wyższe wartości stosunków guz/tło i uwidoczniło o 24 więcej zmian ogniskowych, w tym zmian pierwotnych zlokalizowanych w trzustce (2), zmian przerzutowych do wątroby (20) i przerzutów do śródpiersia (2).

Tabela 9. Średni stosunek guz/tło dla zmian pierwotnych i przerzutowych zlokalizowanych w różnych narządach w obrazach WB i SPECT u pacjentów z rakowiakiem.

Lokalizacja zmian		WB		SPECT	
		n	x±SD (zakres)	n	x±SD (zakres)
Ognisko pierwotne/wznowa		18	4.0±2.6 (1.6-8.2)***	18	9.2±5.3 (4-21)***
Przerzuty	Wątroba	69 (47)	2.7±1.2 (1.2-5.2)***	83 (47)	12.1±6.8 (1.5-23.6) ***
	Węzły chłonne jamy brzusznej	14	2.5 ±0.6 (1.8-3.2)***	14	6,0±2.4 (2.5-8.4)***
	Śródpiersie	15	3.4±1.2 (1.9-5.6)***	17 (15)	7.7±0.7 (6.9-8.3)***
	Płuca	9	2.9±0.6 (2.1-3.5)***	9	8.3±1.4 (7.1-9.3)***
	Kości	65 (15)	6.7±3.5 (2.7-12.1)***	65 (15)	16.8± 8.5 (8.3-35)***

*** p<0,001

n – ilość zmian uwidoczniionych w badaniu WB i SPECT (w przypadku gdy ilość zmian dla których wyliczono wartości stosunków guz/tło była różna od liczby wszystkich zmian uwidoczniionych, przedstawiono ją w nawiasach)

Tabela 10. Średni stosunek guz/tło dla zmian pierwotnych i przerzutowych zlokalizowanych w różnych narządach w obrazach WB i SPECT u pacjentów z GEP-NET trzustki.

Lokalizacja zmian		WB		SPECT	
		n	x±SD (zakres)	n	x±SD (zakres)
Ognisko pierwotne/wznowa		15	4.3±2.4(1.6-11.2)**	17(15)	11.8± 10.1 (3.5-38.3)**
Przerzuty	Wątroba	50(34)	2.5±1.3 (1.2-6.1)***	56(34)	6.2±4.2 (1.6-14.6)***
	Węzły chłonne jamy brzusznej	15	2.9± 2.2 (1.54-6.9)***	15	8.9±1.8 (6.2-9.4)***
	Śródpiersie	8	4.9±0.6 (4.5-5.6)**	8	18.9±9.8 (10.2-34.7)**
	Płuca	4	4.8±3.4 (2.2-8.6)	4	18.3±15.1 (7.6-53.7)

p<0,01 * p<0,001

n – ilość zmian uwidoczniionych w badaniu WB i SPECT (w przypadku gdy ilość zmian dla których wyliczono wartości stosunków guz/tło była różna od liczby wszystkich zmian uwidoczniionych, przedstawiono ją w nawiasach)

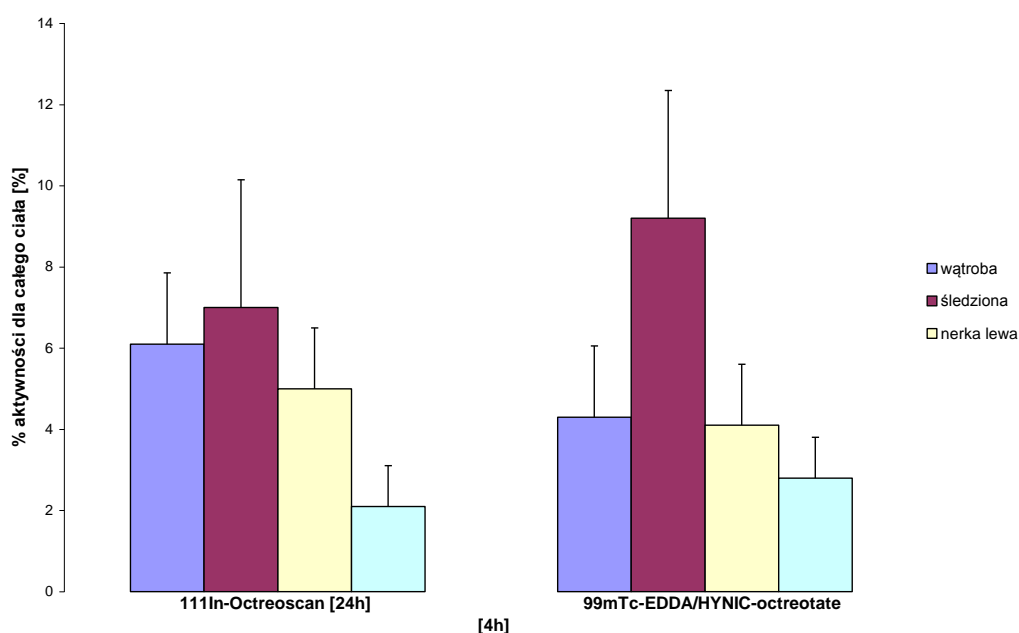
Wykazano dodatnią korelację pomiędzy wielkością zmiany pierwotnej o typie GEP-NET a stosunkiem guz/tło w badaniu scyntygraficznym z użyciem ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TATE (r=0.71, p<0.0001). Średnia wielkość zmiany pierwotnej, uwidoczniionej w scyntygrafii, obliczona na podstawie badania histopatologicznego wynosiła 4.2±4.4(1-20)

cm. Najmniejsza zmiana ogniskowa miała średnicę 0.6 cm i była zlokalizowana w wątrobie.

Analiza porównawcza obrazów scyntygraficznych z zastosowaniem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i ^{111}In -Octreoscanu

Celem porównania biodystrybucji ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE oraz ^{111}In -Octreoscanu oceniono narządowe gromadzenie obydwu znaczników w czasie optymalnym dla obrazowania, czyli odpowiednio po 4 godzinach dla ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i po 24 godzinach dla ^{111}In -Octreoscanu (rycina 3). Biodystrybucja obydwu znaczników była porównywalna, przy czym obserwowano niższą aktywność ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE w wątrobie ($4.33\% \pm 1.2\%$ vs. $6.16\% \pm 2.0\%$, $p=0.01$), natomiast wyższe gromadzenie tego znacznika w śledzionie w porównaniu do ^{111}In -Octreoscanu ($9.22\% \pm 3.0\%$ vs. $7.1\% \pm 2.7\%$, graniczna istotność statystyczna, $p=0.05$).

Rycina 3. Porównanie gromadzenia ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i ^{111}In -Octreoscanu w poszczególnych narządach dla obrazów WB uzyskanych odpowiednio po 4 i 24 godzinach. Gromadzenie narządowe znaczników wyrażono jako procent aktywności dla całego ciała i przedstawiono wartości średnie wraz z odchyleniem standardowym.



W podgrupie 5 pacjentów, u których uzyskano pozytywny wynik badania scyntygraficznego z użyciem zarówno ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE jak i ^{111}In -Octreoscanu porównano stosunki guz/tło dla korespondujących zmian zlokalizowanych w różnych narządach (tabela 11). Liczbę zliczeń dla danej zmiany ogniskowej oceniano dla takiej samej liczby pikseli w obydwu badaniach.

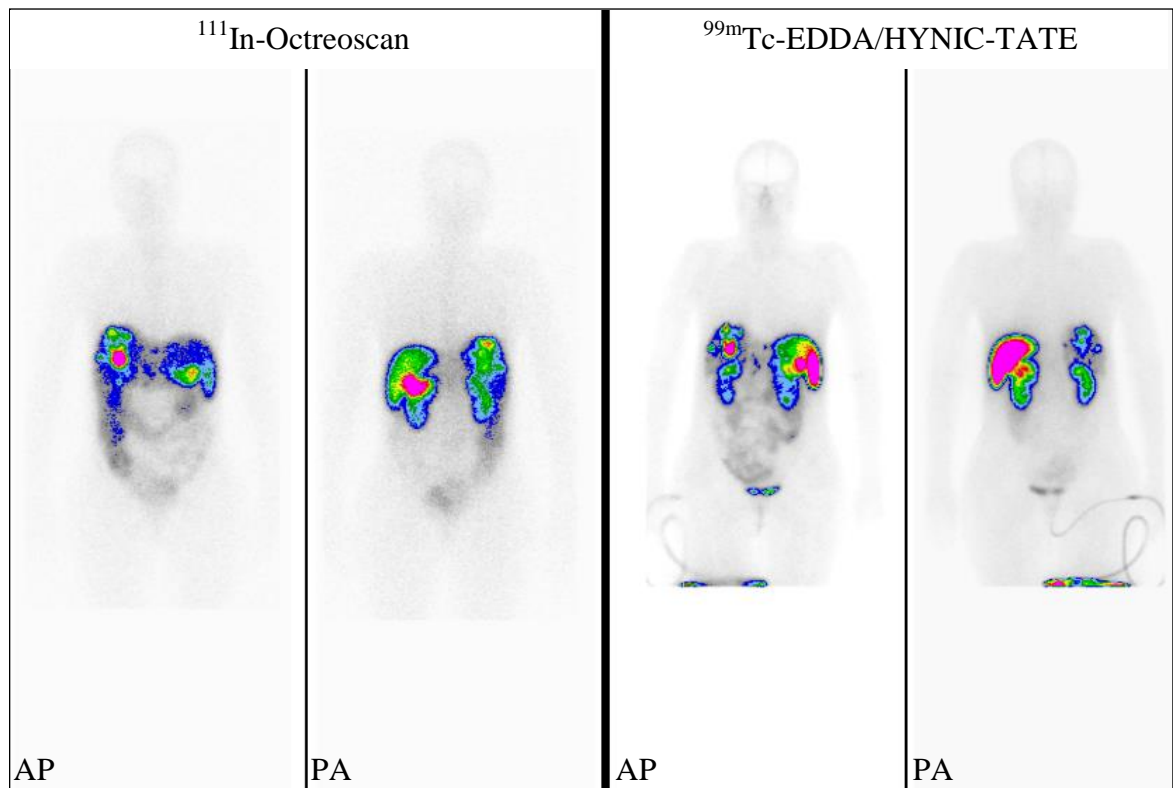
Tabela 11. Porównanie średnich wartości wskaźnika guz/tło dla zmian ogniskowych w poszczególnych narządach w badaniach ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE (WB po 4 godzinach) i ^{111}In -Octreoscan (WB po 24 godzinach).

Lokalizacja zmian	n	^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE	^{111}In -Octreoscan
		x±SD (zakres)	x±SD (zakres)
Płuco	2	3.0 (2.3; 3.7)	2.3 (2.2; 2.5)
Śródpiersie	3	3.1±1,1 (2.1-4.8)	1.9±0.5 (1.7-2.7)
Wątroba	18	3.5±1.0 (2.3-5.1)*	2.8±1.2 (1.8-5.2)*
Jama brzuszna (poza wątrobą)	9	3.7±2.1 (1.5-8.3)*	2.8±1.4 (1.8-5.5)*

* $p < 0,05$, n- ilość zmian uwzględnionych w analizie porównawczej

Zmiany ogniskowe były wyraźniej odgraniczone i lepiej widoczne w badaniu z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE, a stosunek guz/tło był istotnie wyższy w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie i w jamie brzusznej poza wątrobą. W badaniu z analogiem somatostatyny znakowanym technetem u 3 pacjentów uwidoczniono również więcej zmian ogniskowych, w tym trzy dodatkowe ogniska w wątrobie i dwa w płucach. Przykład scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE oraz ^{111}In -Octreoscanu przedstawia rycina 4. Z uwagi na długi czas akwizycji badanie SPECT z użyciem ^{111}In -Octreoscanu było wykonane tylko u 2 pacjentów. Jakość uzyskanych obrazów SPECT, ilość zmian ogniskowych i średnie wartości guz/tło otrzymane z zastosowaniem obydwu znaczników (9.1±4.4 i 8.8±4.5 odpowiednio dla scyntygrafii z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i z ^{111}In -Octreoscanem) były porównywalne.

Rycina 4. Badanie scyntygraficzne z użyciem ^{111}In -Octreoscanu (WB po 24 godzinach) oraz $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE (WB po 4 godzinach) u pacjentki 32-letniej z rozsiewem guza neuroendokrynnego ogona trzustki z ektopową produkcją ACTH.



Analiza wyników scyntygrafii z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE i tomografii komputerowej u pacjentów z GEP-NET

Na podstawie przeprowadzonych badań obrazowych i ostatecznej weryfikacji histopatologicznej w grupie pacjentów z GEP-NET potwierdzono obecność zmian nowotworowych u 48 z 77 chorych (27 z rakowiakiem i 21 z GEP-NET trzustki) w tym u 34 chorych stwierdzono obecność zmiany pierwotnej, u 24 chorych przerzutów odległych, a u 9 - wznowy miejscowej. Zmiany przerzutowe występowały najczęściej u pacjentów z rakowiakiem typu midgut. Tabela 12 przedstawia wyniki scyntygrafii i CT uzyskane w podgrupach pacjentów z rakowiakiem i GEP-NET trzustki.

Tabela 12. Porównanie liczby przypadków, w których uwidoczniono zmianę pierwotną, wznowę oraz zmiany przerzutowe w zależności od lokalizacji zmiany pierwotnej w badaniu scyntygraficznym z użyciem $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ i w CT w grupie pacjentów z GEP-NET.

Lokalizacja zmiany pierwotnej	Liczba pacjentów*	Uwidocznienie zmiany pierwotnej		Uwidocznienie wznowy		Uwidocznienie przerzutów	
		SRS	CT	SRS	CT	SRS	CT
Żołądek:							
typ I	7 (2)	?/5	0/5	0	0	0	0
typ II	1 (0)	1/1	1/1	0	0	1	1
typ III	2 (2)	0	0	0	0	0	0
Dwunastnica	8 (3)	5/5	2/5	0	0	3/3	3/3
Jelito cienkie	8 (4)	4/4	3/4	3/3	1/3	5/5	4/5
Kątnica	4 (2)	2/2	1/2	1/1	1/1	3/3	3/3
Wyrstek	5 (5)	0	0	0	0	0	0
Odbytnica	15 (14)	1/1	1/1	1/1	1/1	4/4	3/4
Razem	50 (32)	13/18	8/18	5/5	3/5	16/16	14/16
Trzustka:							
<i>Insulinoma</i>	8(1)	5/7	3/7	0	0	0	0
Glukagonoma	6(4)	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	1/2
<i>Gastrinoma</i>	5(3)	2/2	1/2	2/2	2/2	1/1	1/1
<i>Somatostatinoma</i>	2(1)	0/1	1/1	0	0	0	0
Guzy z ektopowym wydzielaniem ACTH	2(0)	2/2	1/2	0	0	2/2	2/2
Guzy nieczynne hormonalnie	4(2)	2/2	2/2	0	0	3/3	3/3
Suma	27 (11)	13/16	10/16	4/4	4/4	8/8	7/8
Razem	77(43)	26/34	18/34	9/9	7/9	24/24	21/24

*w nawiasie przedstawiono liczbę pacjentów po usunięciu zmiany pierwotnej
? wynik niejednoznaczny

Analiza porównawcza czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej tomografii komputerowej i scyntygrafii z użyciem $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ w detekcji zmian pierwotnych i przerzutowych guzów GEP-NET

W badanej grupie wynik scyntygrafii z $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ był prawdziwie dodatni u 40 z 48 pacjentów (czułość 83.3%) z obecnymi w badaniach obrazowych zmianami nowotworowymi a wynik tomografii komputerowej u 32 z 48

chorych (czułość 66.7%) ($p=0.04$). Prawdziwie ujemny wynik SRS stwierdzono u 25 spośród 29 pacjentów, u których nie potwierdzono czynnej choroby nowotworowej (swoistość 86.2%), podczas gdy wynik CT był prawdziwie ujemny u 28 z 29 chorych (swoistość 96.6 %). Trafność badania scyntygraficznego wynosiła 84.4% (65/77), a trafność CT – 77,9% (60/77). Różnice w swoistości i trafności między obydwoma metodami nie były istotne statystycznie. SRS wykazała obecność przerzutów odległych u 24 chorych w 41/42 lokalizacjach (wątroba -19, węzły chłonne jamy brzusznej -12, śródpiersie -7, płuca - 3), podczas gdy CT wykryła obecność zmian przerzutowych u 21 chorych w 36/42 lokalizacjach (wątroba - 15, węzły chłonne jamy brzusznej - 11, śródpiersie - 7, płuca - 3). Analizę czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej CT i SRS dla detekcji zmiany pierwotnej i wznowy procesu nowotworowego oraz zmian przerzutowych w grupie chorych z GEP-NET przedstawiono w tabeli 13. Scyntygrafia okazała się metodą o wyższej czułości w detekcji zmian pierwotnych i wznowy miejscowej procesu nowotworowego w całej grupie pacjentów z GEP-NET. Przy pomocy SRS wykryto 81.4% (35/43) zmian, podczas gdy przy użyciu CT – 58.1% (25/43) ($p=0.01$). Z uwagi na wydzielanie technetu przez błonę śluzową żołądka ocena małych ognisk rakowiaka (<1.0 cm) zlokalizowanych w tym narządzie w scyntygrafii z zastosowaniem ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-TATE nie była możliwa. Zmian tych nie uwidocznilo również w badaniu CT. Po wykluczeniu z analizy 5 pacjentów z ogniskiem pierwotnym rakowiaka typu 1 czułość SRS i CT była wyższa i wynosiła odpowiednio 92.1% (35/38) i 65.8% (25/38) ($p=0.003$). W SRS zlokalizowano zmianę pierwotną u wszystkich chorych z rozsiewem guza neuroendokrynnego z nieznanym ogniskiem pierwotnym ($n=5$), podczas gdy CT wykryła tylko 3 takie zmiany (60%) – po jednej w jelicie cienkim i kątnicy oraz 1 przypadek guza trzustki z ektopowym wydzielaniem ACTH. W SRS uwidocznilo zmiany przerzutowe nie wykryte badaniem CT w 6 lokalizacjach (w wątrobie w 4 przypadkach i w węzłach chłonnych jamy brzusznej w 2

przypadkach), natomiast w badaniu CT wykryto nowe przerzuty w jednej lokalizacji (węzły chłonne jamy brzusznej).

Tabela 13. Porównanie czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej scyntygrafii z użyciem $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ (SRS) oraz CT w detekcji zmian pierwotnych i przerzutowych u pacjentów z GEP-NET.

Lokalizacja zmian (liczba pacjentów)		TP	FP	TN	FN	czułość [%]	swoistość [%]	PPV [%]	NPV [%]
Zmiana pierwotna/ wznowa (n=43(38) ¹)	SRS	35	1	33	8	81.4** (92.1**) ¹	97.1	97.2	80.5
	CT	25	0	34	18	58.1** (65.8**) ¹	100	100	65.4
Wątroba (n=19) ²	SRS	19	1	57	0	100*	98.3	95	100
	CT	15	1	57	4	78.9*	98.3	93.7	93.4
Węzły chłonne j. brzusznej(n=13) ²	SRS	12	1	63	1	92.3	98.4	92.3	98.4
	CT	11	0	64	2	84.6	100	100	97
Węzły chłonne śródpierście (n=7) ²	SRS	7	0	70	0	100	100	100	100
	CT ³	7	0	28	0	100	100	100	100
Płuca (n=3) ²	SRS	3	1	73	0	100	98.6	75	100
	CT ³	3	0	32	0	100	100	100	100

* p < 0.05, **p<0.01

¹ wartość po wyłączeniu 5 chorych z rakowiakiem żołądka typu 1

² n - ilość pacjentów, u których stwierdzono obecność przerzutów w danej lokalizacji

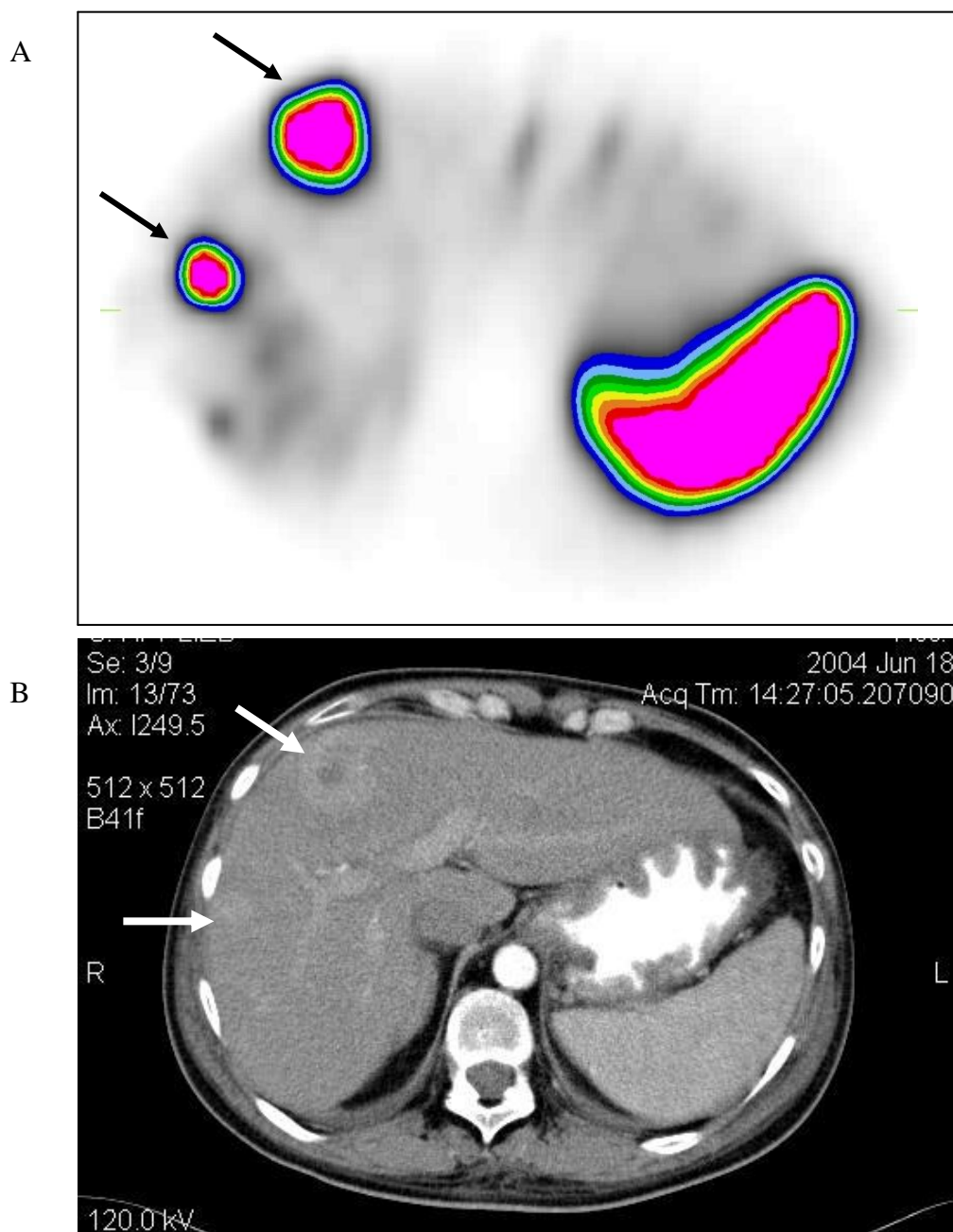
³ CT klatki piersiowej wykonano u 35 osób

TP – wynik prawdziwie dodatni (*true-positive*); FP - wynik fałszywie dodatni (*false-positive*); TN –wynik prawdziwie ujemny (*true-negative*); FN – wynik fałszywie ujemny (*false-negative*); PPV – wartość predykcyjna dodatnia (*positive predictive value*); NPV – wartość predykcyjna ujemna (*negative predictive value*)

Scyntygrafia była metodą o statystycznie wyższej od CT czułości w detekcji przerzutów do wątroby (100% vs. 78.9% (p=0.03)). Zmiany przerzutowe do śródpierścia i płuc w obydwóch metodach wykryto u takiej samej liczby pacjentów. Czułość scyntygrafii była

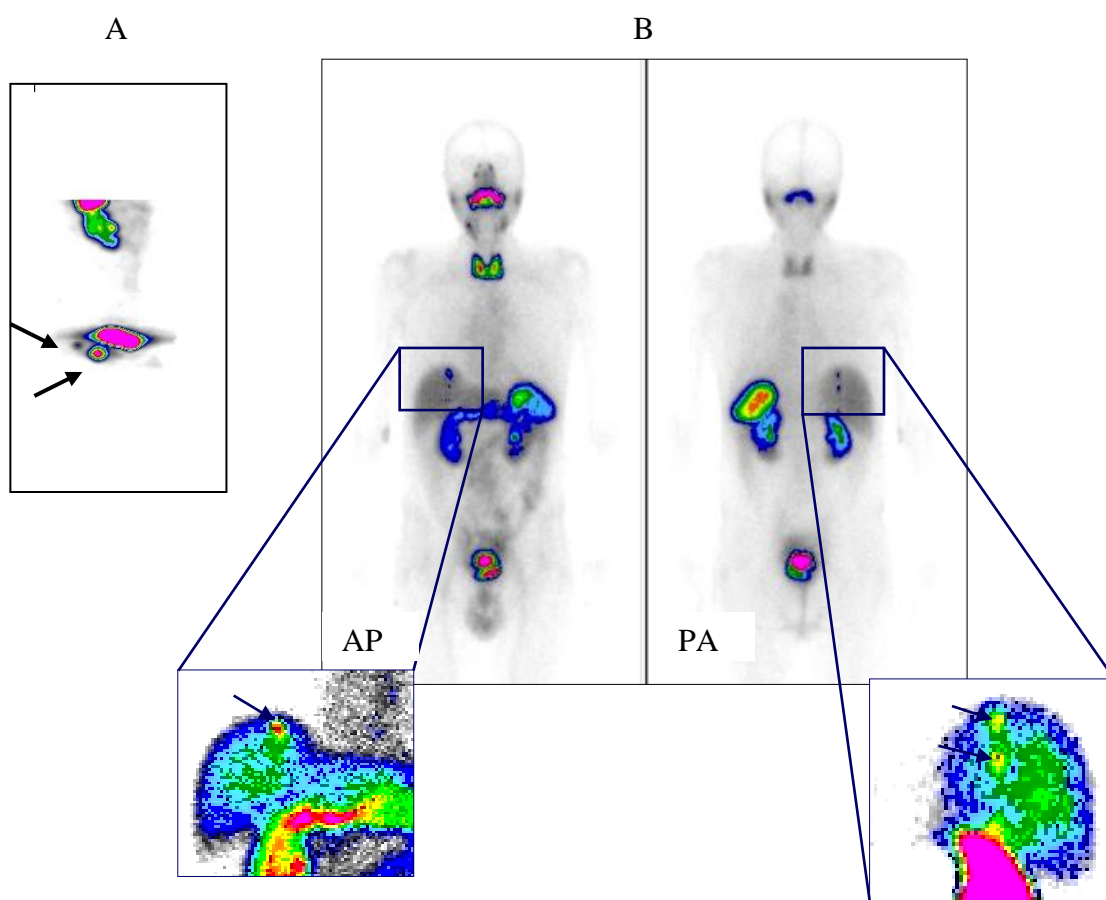
natomiast nieznacznie wyższa w przypadku węzłów chłonnych jamy brzusznej (92.3% vs. 84.6%), przy czym różnica nie była istotna statystycznie. Poza powyższymi lokalizacjami u dwóch chorych z rozsiałym rakowiakiem dwunastnicy w scyntygrafii uwidoczniło mnogie przerzuty do kości. Przypadków tych nie uwzględniono w analizie statystycznej. Na rycinie 5 przedstawiono zmiany przerzutowe GEP-NET trzustki do wątroby w badaniu scyntygraficznym (SPECT) oraz w badaniu CT.

Rycina 5. Zmiany przerzutowe guza trzustki z ektopowym wydzielaniem ACTH w scyntygrafii z ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-TATE (SPECT)(A) oraz w badaniu CT (faza tętnicza)(B). Zmiany przerzutowe zaznaczono strzałkami.



Rycina 6 obrazuje zmiany przerzutowe do wątroby u pacjenta z rakowiakiem odbytnicy, które nie były widoczne w badaniu CT, a zostały potwierdzone w badaniu śródoperacyjnym z użyciem śródoperacyjnej sondy scyntylacyjnej (RGS, *radioguided surgery*) oraz śródoperacyjnego USG (IOUS).

Rycina 6. Scyntygrafia z użyciem ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-TATE (WB po 4 godzinach) u 68-letniego pacjenta z rakowiakiem odbytnicy i przerzutami do wątroby. Strzałkami zaznaczono zmianę pierwotną i przerzut do regionalnego węzła chłonnego (A) oraz zmiany przerzutowe do wątroby na obrazach AP i PA (B).



Choć scyntygrafia wykazywała niższą swoistość w porównaniu do CT w detekcji zmian pierwotnych i ognisk wznowy, oraz przerzutów do węzłów chłonnych jamy brzusznej i płuc, to jednak różnice te w każdym z przypadków nie były istotne statystycznie.

Nie obserwowano też istotnych różnic w wartościach predykcyjnych dodatniej i ujemnej badanych metod. Scyntygrafia z użyciem ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-TATE

uwidoczniała ognisko fałszywie dodatnie sugerujące wznowę u 1 chorego po usunięciu guza trzustki o typie *gastrinoma*. Zmiana w trzustce odpowiadającej torbieli w badaniu CT nie została potwierdzona histopatologicznie, a obraz scyntygraficzny pozostał stabilny podczas okresu obserwacji. Ogniska fałszywie dodatnie sugerujące zmianę przerzutową SRS wykryła w 3 przypadkach (wątroba - 1, węzły chłonne jamy brzusznej - 1, płuca - 1). Zmiana ogniskowa w wątrobie, stwierdzona u pacjentki po usunięciu rakowiaka odbytnicy o średnicy 4 mm, nie była widoczna w badaniu CT, nie została zweryfikowana w badaniu histopatologicznym i nie uległa progresji podczas okresu obserwacji. Węzeł chłonny jamy brzusznej gromadzący radioznacznik u pacjenta po usunięciu *insulinoma* (NECLM) został zweryfikowany pooperacyjnie jako węzeł chłonny z odczynem zapalnym, natomiast zmiana w płucu u chorej po usunięciu guza trzustki o typie *gastrinoma* okazała się ogniskiem sarkoidozy. Badanie CT było fałszywie dodatnie w jednym przypadku przerzutu do wątroby, który został zweryfikowany w scyntygrafii jako naczyniak.

W pięciu przypadkach na obrazach uzyskanych po 4 godzinach od podania znacznika stwierdzono ponadto patologiczne ogniska związane z zaleganiem znacznika w przewodzie pokarmowym. Świadczył o tym ujemny wynik badań kontrolnych wykonanych po miesiącu u dwóch chorych, a u pozostałych trzech pacjentów brak zmian patologicznych na dodatkowych obrazach wykonanych po godzinie.

Czułość, swoistość, wartość predykcyjną dodatnią i ujemną SRS i CT przeanalizowano także oddzielnie w podgrupach pacjentów z rakowiakiem i GEP-NET trzustki, wyniki przedstawiono w tabelach 14 i 15. W analizie nie uwzględniono przerzutów do płuc i śródpiersia, gdyż w tych lokalizacjach czułość obydwu metod wynosiła 100%.

Tabela 14. Porównanie czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej scyntygrafii z użyciem $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ (SRS) oraz CT w detekcji zmian pierwotnych i przerzutowych u pacjentów z rakowiakiem.

Lokalizacja zmian (liczba pacjentów)		TP	FP	TN	FN	czułość [%]	swoistość [%]	PPV [%]	NPV [%]
Zmiana pierwotna/ wznowa (n=23(18) ¹)	SRS	18	0	27	5	78.3* (100**) ¹	100	100	84.4
	CT	11	0	27	12	47.8* (61,1**) ¹	100	100	69.2
Wątroba (n=11) ²	SRS	11	1	38	0	100	97.4	91.7	100
	CT	9	1	38	2	81.8	97.4	90	95
Węzły chłonne jamy brzuszej (n=10) ²	SRS	9	0	40	1	90	100	100	97.5
	CT	8	0	40	2	80	100	100	95.2

* p < 0.05, **p<0.01

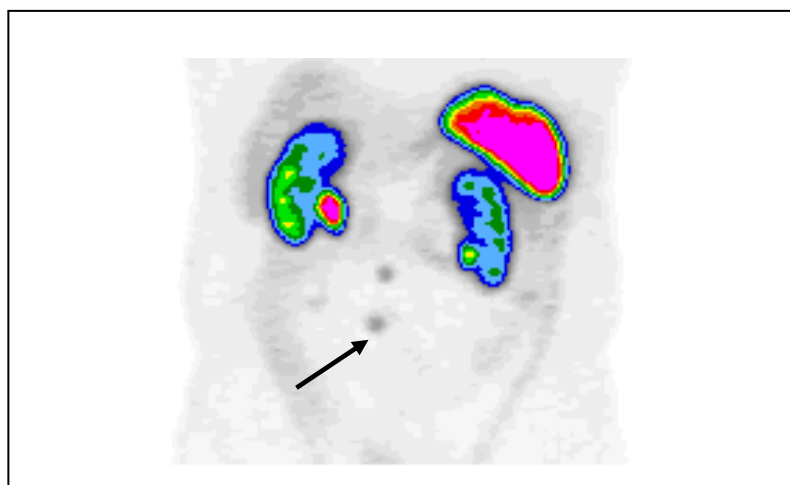
¹ wartość po wyłączeniu 5 chorych z rakowiakiem żołądka typu 1

² n -ilość pacjentów, u których stwierdzono obecność przerzutów w danej lokalizacji
TP – wynik prawdziwie dodatni (*true-positive*); FP - wynik fałszywie dodatni (*false-positive*); TN –wynik prawdziwie ujemny (*true-negative*); FN – wynik fałszywie ujemny (*false-negative*); PPV – wartość predykcyjna dodatnia (*positive predictive value*); NPV – wartość predykcyjna ujemna (*negative predictive value*)

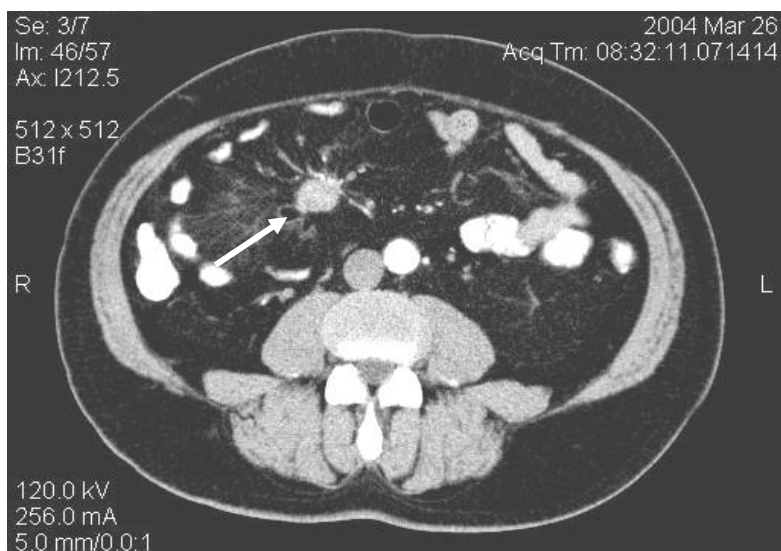
W grupie pacjentów z rakowiakiem czułość scyntygrafii była wyższa dla detekcji zmiany pierwotnej i wznowy w porównaniu do CT i wynosiła odpowiednio 78.3% vs. 47.8% (p=0.02) a po wykluczeniu pacjentów z rakowiakiem typu 1 - 100% vs. 61.1% (p=0.003). Na rycinie 7 przedstawiono obraz zmiany pierwotnej rakowiaka jelita cienkiego w badaniu scyntygraficznym i w badaniu CT.

Rycina 7. Scyntygrafia z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE - badanie WB po 4h (A) i SPECT(C) oraz badanie CT (faza tętnicza) (B) u 64-letniego pacjenta z rakowiakiem jelita cienkiego (zmianę pierwotną zaznaczono strzałką).

A



B



C

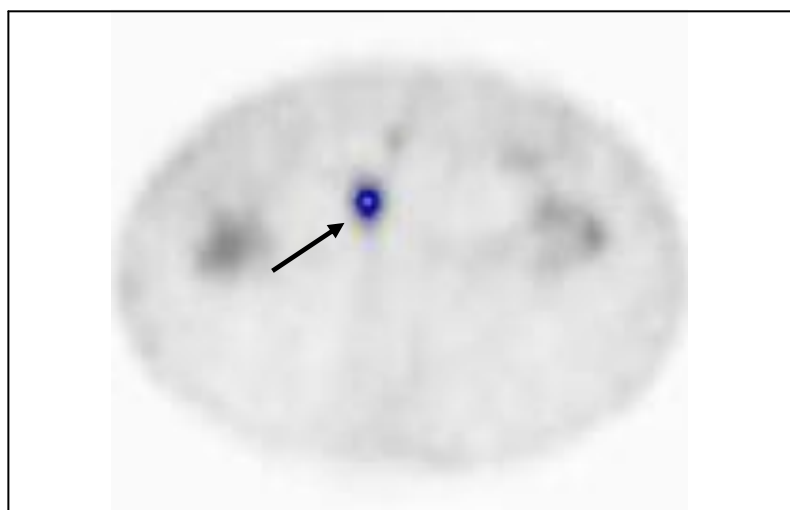


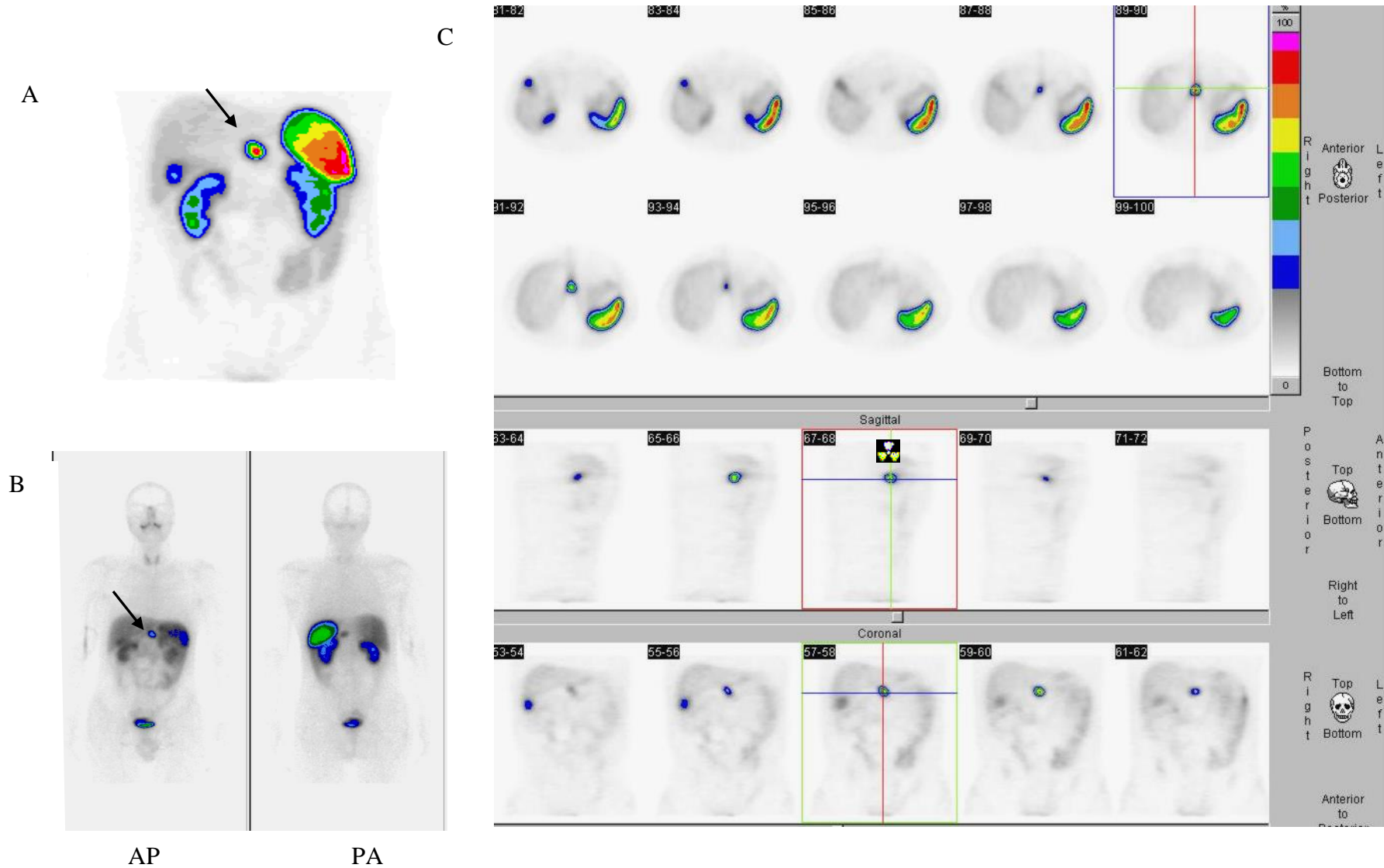
Tabela 15. Porównanie czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej scyntygrafii z użyciem $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ (SRS) oraz CT w detekcji zmian pierwotnych i przerzutowych u pacjentów z GEP-NET trzustki.

Lokalizacja zmian (liczba pacjentów)		TP	FP	TN	FN	czułość [%]	swoistość [%]	PPV [%]	NPV [%]
Zmiana pierwotna/ wznowa (n=20)	SRS	17	1	6	3	85	85.7	94.4	66.7
	CT	14	0	7	6	70	100	100	53.8
Wątroba (n=8) ¹	SRS	8	0	19	0	100	100	100	100
	CT	6	0	19	2	75	100	100	90.5
Węzły chłonne jamy brzuszej (n=3) ¹	SRS	3	1	23	0	100	95.8	75	100
	CT	3	0	24	0	100	100	100	100

¹ n - ilość pacjentów, u których stwierdzono obecność przerzutów w danej lokalizacji
 TP – wynik prawdziwie dodatni (*true-positive*); FP - wynik fałszywie dodatni (*false-positive*); TN –wynik prawdziwie ujemny (*true-negative*); FN – wynik fałszywie ujemny (*false-negative*); PPV – wartość predykcyjna dodatnia (*positive predictive value*); NPV – wartość predykcyjna ujemna (*negative predictive value*)

W przypadku GEP-NET trzustki scyntygrafia wydawała się wykazywać wyższą czułość w detekcji ogniska pierwotnego, różnice te jednak także nie były istotne statystycznie. Scyntygrafia w stosunku do badania CT uwidoczniała więcej zmian o typie *insulinoma* (odpowiednio 5/7 (71.4%) vs. 3/7 (42.9%)), o typie *glucagonoma* (4/4 (100%) vs. 3/4 (75%)), o typie *gastrinoma* (4/4 (100%) vs. 3/4 (75%)) oraz o typie guza trzustki z ektopowym wydzielaniem ACTH (2/2 (100%) vs. 1/2 (50%)). SRS była natomiast ujemna w jednym przypadku dużego guza *somatostatinoma* (o średnicy 9 cm), który został uwidoczniiony w badaniu CT. Dwa duże ogniska pierwotne o typie guza nieczynnego hormonalnie (średnicy około 8 cm) zostały wykryte w obydwu metodach. W podgrupie pacjentów z GEP-NET trzustki czułość scyntygrafii w detekcji zmian przerzutowych we wszystkich lokalizacjach wynosiła 100%. Rycina 8 przedstawia

Rycina 8. Badanie scyntygraficzne z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE u 22-letniego pacjenta z guzem o typie insulinoma zlokalizowanym w trzonie trzustki. A, B - Badanie WB po 4 godzinach. C - Badanie SPECT po 4 godzinach wykonane w projekcjach poprzecznej, strzałkowej i czołowej.



scyntyografię z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE u pacjenta z guzem GEP-NET trzustki o typie *insulinoma*, który nie był widoczny w badaniu CT.

Analiza porównawcza ilości zmian ogniskowych wykrytych w scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE oraz w badaniu CT

Porównanie ilości zmian ogniskowych wykrytych w poszczególnych lokalizacjach przy użyciu SRS, CT oraz obydwu tych metod łącznie przedstawiono w tabeli 16 (w analizie nie uwzględniono zmian przerzutowych do kości). W scyntygrafii z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE wykryto więcej zmian pierwotnych i ognisk wznowy, a także zmian przerzutowych zlokalizowanych w wątrobie, natomiast w CT uwidoczniono więcej przerzutów do węzłów chłonnych jamy brzusznej.

Tabela 16. Porównanie ilości zmian ogniskowych wykrytych w scyntygrafii (4h SPECT) i CT u pacjentów z GEP-NET (n=77).

Lokalizacja zmiany ogniskowej	Ilość zmian (SRS+CT)	SRS	CT
Zmiana pierwotna/wznowa	43*	35 (81.4%)	25 (58.1%)
Wątroba	146	139 (95.2%)	108 (74%)
Węzły chłonne jamy brzusznej	38	29 (76.3%)	36 (94.7%)
Śródpiersie	25	25 (100%)	25 (100%)
Płuca	13	13 (100%)	13 (100%)
Razem ilość przerzutów	222	206 (92.8%)	182 (82%)
Razem ilość zmian ogniskowych	265	241 (90.9%)	207 (78.1%)

*ilość zmian pierwotnych/ognisk wznowy wykrytych w SRS, CT oraz w innych badaniach (endoskopia, IOUS, EUS)

Porównując przypadki, w których ilość zmian ogniskowych zidentyfikowanych przy użyciu dwóch ocenianych metod była taka sama bądź różna wykazano, iż zarówno w

przypadku zmian pierwotnych i ognisk wznowy jak i w przypadku zmian ogniskowych analizowanych łącznie scyntygrafia wykazywała istotną statystycznie przewagę nad badaniem CT. Wynik zastosowanego testu znaków przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Porównanie ilości przypadków, w których liczba zmian wykryta w SRS i CT była równa lub rozbieżna – test znaków.

Lokalizacja zmian	SRS=CT	SRS- więcej	CT- więcej	Z	p
Zmiana pierwotna/wznowa n=43	29	12	2	2.41	0.0162*
Wątroba n=19	10	7	2	ns	ns
Węzły chłonne j. brzusznej n=13	8	2	3	ns	ns
Śródpiersie n=7	7	0	0	ns	ns
Płuca n=3	3	0	0	ns	ns
Zmiany przerzutowe całość n=24	12	8	4	ns	ns
Zmiany ogniskowe całość n=48	23	19	6	2.4	0.0164*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

n oznacza ilość pacjentów, u których stwierdzono obecność zmian ogniskowych

U 3 pacjentów w scyntygrafii przypadkowo zdiagnozowano inne zmiany nowotworowe wykazujące nadekspresję receptorów somatostatynowych takie jak oponiak, grasiczak oraz rak rdzeniasty tarczycy.

Wyniki innych metod obrazowania

Endoskopia umożliwiła lokalizację i weryfikację histopatologiczną wszystkich zmian pierwotnych zlokalizowanych w żołądku, dwunastnicy i w odbytnicy (12/12), nie uwidoczniła natomiast żadnej z dwóch zmian pierwotnych umiejscowionych w kątnicy.

W USG śródoperacyjnym (IOUS) uwidocznione zostały wszystkie ogniska o typie *insulinoma* (7/7) i *gastrinoma* (2/2), a także w dwóch przypadkach zmiany przerzutowe do wątroby, które wykryto w SRS a były niewidoczne w CT. Endoskopowe USG było

dotądnie u wszystkich pacjentów z rakowiakiem dwunastnicy (5/5), u pacjenta z rakowiakiem odbytnicy (1/1), u 4 z 7 pacjentów *insulinoma* (wynik ujemny u trzech chorych ze zmianą zlokalizowaną w ogonie trzustki) i u 2/2 z *gastrinoma* trzustki. Dzięki zastosowaniu śródoperacyjnej sondy scyntylicyjnej (RGS, *radioguided surgery*) zlokalizowano 2 ogniska rakowiaka jelita cienkiego oraz widoczne także w SRS zmiany przerzutowe do wątroby u dwóch chorych.

Na podstawie dodatniego wyniku scyntygrafii u 24 (31.2%) pacjentów zmodyfikowano planowane leczenie; 16 (20.8%) pacjentów było zakwalifikowanych do terapii z zastosowaniem ^{90}Y -DOTA-TATE, natomiast 9 (11.7%) pacjentów wyłącznie na podstawie badania scyntygraficznego skierowano do leczenia operacyjnego.

Wyniki badań obrazowych u pacjentów z guzem chromochłonnym nadnercza

U pacjentów z *pheochromocytoma* po wykonaniu CT oraz scyntygrafii z użyciem ^{131}I -MIBG i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE zmianę ogniskową w nadnerczach uwidoczniono u 15 chorych, w tym u 14 chorych zmianę pierwotną (w jednym przypadku zmiany obustronne) a u jednego pacjenta wznowę miejscową. Mnogie przerzuty odległe stwierdzono u pacjentki po usunięciu złośliwego guza chromochłonnego nadnercza. Czulość poszczególnych metod w obrazowaniu zmiany ogniskowej w nadnerczu przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18. Porównanie czulości CT, ^{131}I -MIBG i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE w detekcji zmian pierwotnych i ognisk wznowy guza chromochłonnego nadnercza.

Metoda	Ilość zmian	Czulość
CT	15/16	93.7 %*
^{131}I -MIBG	14/16	87.5 %
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE	11/16	68.7 %*

* $p < 0.05$ (dla CT vs. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE)

Tomografia komputerowa z kontrastem była najbardziej czułą metodą diagnostyczną w detekcji guza chromochłonnego nadnercza, natomiast najniższą czułość wykazała scyntygrafia z użyciem $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$. Wynik CT był ujemny w przypadku jednej z obustronnych zmian w nadnerczach u pacjentki z zespołem MEN-2b. Ognisko to zostało uwidocznione w kontrolnym badaniu CT wykonanym po 1.5 roku. Średnia wielkość zmiany pierwotnej wynosiła 39.7 ± 23.8 mm. W tomografii komputerowej i w scyntygrafii z $^{131}\text{I-MIBG}$ nie uwidoczniono ognisk fałszywie dodatnich, natomiast w scyntygrafii z $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ stwierdzono zmianę ogniskową w rzucie lewego nadnercza, która w badaniu CT odpowiadała dodatkowej śledzionie. Zmiany zlokalizowane w nadnerczach były znacznie gorzej widoczne w scyntygrafii z $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ w porównaniu do badania z $^{131}\text{I-MIBG}$, w odróżnieniu od zmian przerzutowych. Porównując wartości stosunków guz/tło uzyskane w scyntygrafii z użyciem $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ i $^{131}\text{I-MIBG}$, w przypadku zmiany pierwotnej/wznowy istotnie wyższe wartości obserwowano w przypadku scyntygrafii z wykorzystaniem $^{131}\text{I-MIBG}$. Odwrotnie w przypadku zmian przerzutowych do wątroby, kości i śródpiersia, gdzie wartości stosunków guz/tło były istotnie wyższe w scyntygrafii z użyciem $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ (tabela 19). Badanie SRS uwidocznilo ponadto większą ilość zmian przerzutowych we wszystkich lokalizacjach.

Tabela 19. Porównanie średnich wartości guz/tło dla zmian pierwotnych i przerzutowych w badaniach $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ (WB; po 4 godzinach) i $^{131}\text{I-MIBG}$ (WB; po 24 godzinach).

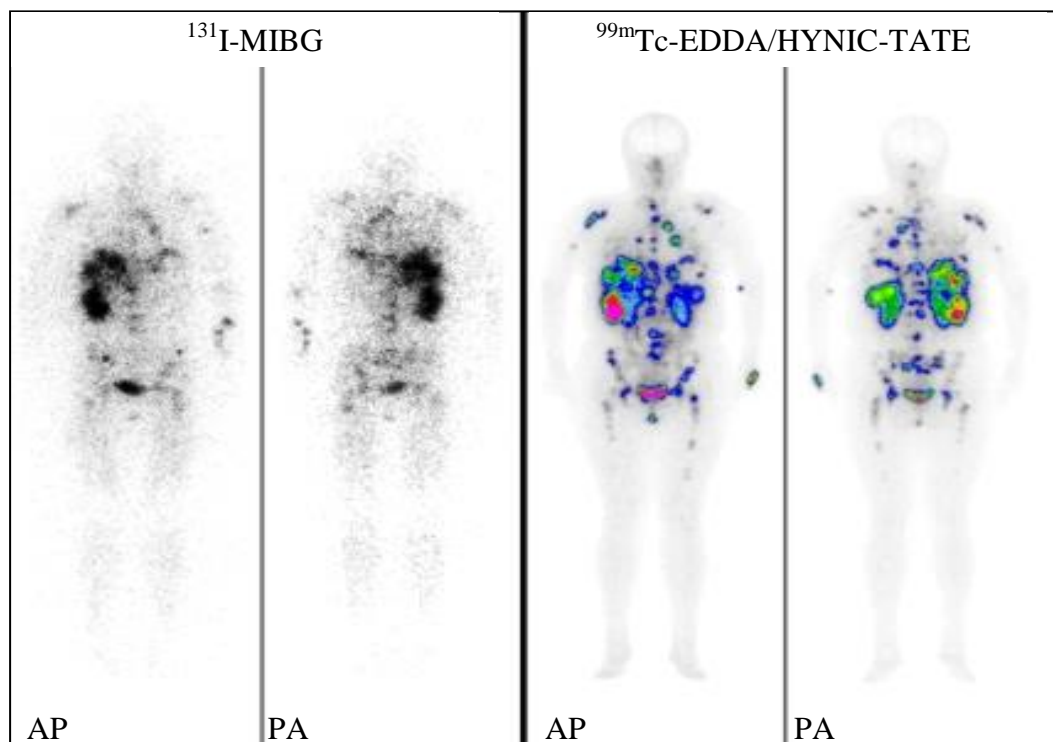
Lokalizacja zmian		n	$^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$	$^{131}\text{I-MIBG}$
Zmiana pierwotna		11	2.1 ± 0.5 (1.6-2.5)***	4.2 ± 0.6 (3.2-5.0)***
Przerzuty	Wątroba	7	4.3 ± 1.1 (3.2-6.3)***	1.9 ± 0.7 (1.3-3.2)***
	Kości	18	5.7 ± 1.8 (3.5-9.2)***	2.6 ± 0.8 (1.7-3.8)***
	Śródpiersie	5	4.5 ± 0.5 (3.5-5.4)***	2.2 ± 0.8 (1.5-3.0)***

*** $p < 0,001$

n - ilość zmian dla których liczono stosunek guz/tło

Rycina 9 przedstawia obraz zmian przerzutowych w badaniu scyntygraficznym z użyciem ^{131}I -MIBG i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE.

Rycina 9. Badanie scyntygraficzne z użyciem ^{131}I -MIBG (WB po 24godzinach) i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE (WB po 4 godzinach) u pacjentki z mnogimi przerzutami guza chromochłonnego do wątroby, kości i śródpiersia.



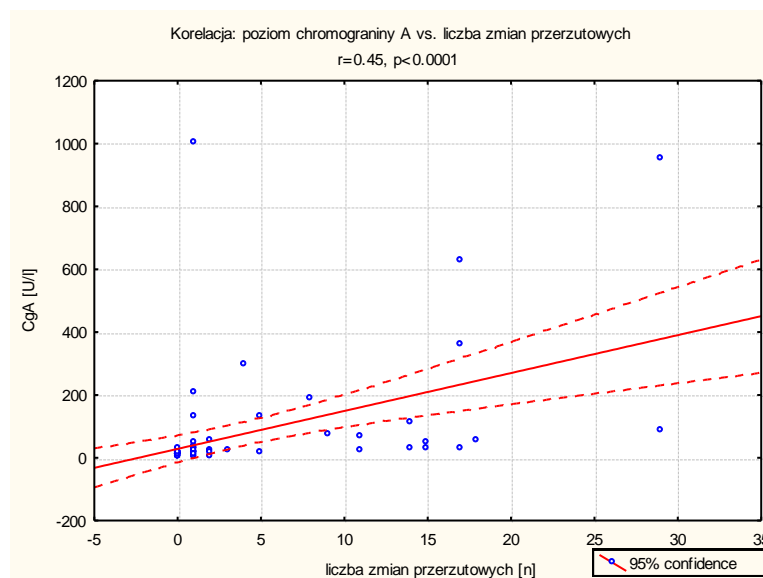
Wyniki badań biochemicznych

W grupie **pacjentów z guzem GEP-NET** średnie stężenie chromograniny A (CgA) u pacjentów z uwidoczną w badaniach obrazowych masą guza (48/77) wyniosło 94.6 ± 175.9 U/l.

U 15 z 48 pacjentów z GEP-NET poziom CgA pozostawał w granicach normy (2-18 U/l). Dotyczyło to chorych z małym ogniskiem pierwotnym (<2,0 cm), w tym 5 pacjentów z rakowiakiem żołądka typu 1, dwóch z rakowiakiem dwunastnicy, trzech z rakowiakiem odbytnicy, 4 pacjentów z *insulinoma* oraz jednego z *glucagonoma*. Czulość tej metody w grupie chorych z GEP-NET wyniosła 68.7%. Poziom CgA był podwyższony u 87.5% chorych, u których stwierdzono obecność zmian przerzutowych.

W całej grupie pacjentów z GEP-NET poziom CgA wykazywał korelację z całkowitą masą guza, wyrażoną liczbą zmian przerzutowych ($r=0.45$, $p<0.0001$) (rycina 10).

Rycina 10. Zależność pomiędzy poziomem chromograniny A a całkowitą masą guza, wyrażoną liczbą zmian przerzutowych, uwidocznionych w badaniach obrazowych u pacjentów z GEP-NET.



W grupie pacjentów z **rakowiakiem** z czynną chorobą nowotworową (27/50) średni poziom kwasu 5 hydroksyindolooctowego (5-HIAA) wynosił $80.9 \pm 100.6 \mu\text{mol}/24\text{h}$ (zakres: 19-401.4 $\mu\text{mol}/24\text{h}$) Średni poziom 5-HIAA i CgA w zależności od lokalizacji zmiany pierwotnej przedstawiono w tabeli 20. Średni poziom 5-HIAA jak i CgA w rakowiakach typu *hindgut* mieścił się w granicach normy.

Tabela 20. Poziom chromograniny A i 5HIAA u pacjentów z rakowiakiem typu *foregut*, *midgut* i *hindgut*.

Oznaczenie	<i>Foregut</i>	<i>Midgut</i>	<i>Hindgut</i>
CgA, U/l*	111.0±253.8	109.1±117.5	19.8±20.7
5-HIAA, $\mu\text{mol}/24\text{h}$ **	87.1± 107.6	193.1±134.4	28.1± 8.8

* zakres normy: 2-18 U/l, ** zakres normy: 10-40 $\mu\text{mol}/24\text{h}$

Poziom 5HIAA wykazywał zależność z liczbą zmian przerzutowych ($r=0.68$, $p<0.0001$) u pacjentów z guzem *foregut* i *midgut*. Podwyższony poziom 5-HIAA stwierdzono u wszystkich pacjentów z rakowiakiem typu *foregut* i *midgut*, u których obecne były zmiany przerzutowe.

W grupie pacjentów z **GEP-NET trzustki** średni poziom chromograniny A wynosił 118.9 ± 255.1 U/l i był najniższy w grupie pacjentów z *insulinoma*, a najwyższy u chorych z *gastrinoma* (różnice między poszczególnymi typami GEP-NET trzustki nie były istotne statystycznie) (tabela 21).

Tabela 21. Poziom chromograniny A u pacjentów z poszczególnymi typami GEP-NET trzustki.

Oznaczenie	<i>Insulinoma</i>	<i>Glucagonoma</i>	<i>Gastrinoma</i>	Niewydzielające
CgA, U/l*	21.1±6.1	29.7±29.8	301.2± 468.0	243.5± 333.0

* zakres normy: 2-18 U/l

Wyniki badań biochemicznych uzyskanych u pacjentów z **guzem chromochłonnym** przedstawiono w tabeli 22.

Tabela 22. Wyniki badań biochemicznych w grupie pacjentów z guzem chromochłonnym.

Oznaczenie	$x \pm SD$	Zakres normy
Adrenalina, $\mu\text{g}/24\text{h}$	16.8±23.3	0-10
Noradrenalina, $\mu\text{g}/24\text{h}$	75.2±83.7	0-50
Kwas wanilinomigdałowy, $\mu\text{g}/24\text{h}$	64.0±39.6	9-36
Metanefryna, $\mu\text{g}/24\text{h}$	1992.3±4541.8	52-341
Normetanefryna, $\mu\text{g}/24\text{h}$	3975.9±7955.3	88-440
3-metoksytyramina, $\mu\text{g}/24\text{h}$	348.2±210.0	0-220
CgA, U/l	30.9±28.8	2-18

Wykazano dodatnią zależność pomiędzy średnicą zmiany pierwotnej z poziomem metanefryny ($r=0.84$, $p=0.001$) oraz 3-metoksytyraminy ($r=0.73$, $p=0.007$) w tej grupie pacjentów.

Czynniki wpływające na dodatni wynik badania scyntygraficznego u pacjentów z NET.

Nie stwierdzono wpływu takich czynników, jak obecność objawów klinicznych, dodatni wynik badań biochemicznych, stwierdzenie przerzutów odległych, oraz zastosowane leczenie (chemioterapia, zimne analogi somatostatyny) na dodatni wynik scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE.

Oceniono również korelację pomiędzy poziomem CgA i 5-HIAA u pacjentów z GEP-NET oraz amin katecholowych i ich metabolitów u chorych z guzem chromochłonnym a stosunkiem guz/tło dla zmian pierwotnych i wznowy. Wykazano dodatnią zależność pomiędzy poziomem CgA a stosunkiem guz/tło dla zmian o typie rakowiaka zarówno dla obrazów WB ($r=0.56$, $p=0.038$) jak i SPECT ($r=0.74$, $p=0.002$). Jednakże po uwzględnieniu wpływu wielkości zmiany w modelu wieloczynnikowej analizy regresji nie potwierdzono istnienia zależności obserwowanych w analizie jednoczynnikowej. Przeanalizowano także wpływ terapii zimnymi analogami somatostatyny, a także chemioterapii na wartość stosunków guz/tło dla zmian pierwotnych i wznowy oraz dla przerzutów do wątroby w grupie pacjentów z GEP-NET, nie wykazano jednak związku między tymi czynnikami.

PODSUMOWANIE NAJISTOTNIEJSZYCH WYNIKÓW

1. Średni wiek badanej grupy, obejmującej 77 chorych z guzem neuroendokrynnym przewodu pokarmowego (GEP-NET) (50 chorych z rakowiakiem oraz 27 z GEP-NET trzustki) i 16 pacjentów z guzem chromochłonnym nadnercza, której 46.2% stanowili mężczyźni, wyniósł 51.2 ± 16.2 lat. W grupie pacjentów z GEP-NET 51 chorych badano celem oceny stopnia zaawansowania procesu nowotworowego (*staging*) i/lub lokalizacji zmiany pierwotnej, natomiast 26 chorych z powodu podejrzenia wznowy i/lub przerzutów odległych (*follow-up*). Przed włączeniem do badania 61.0 % chorych było leczonych, najczęściej operacyjne, bądź poprzez resekcję endoskopową. Na podstawie badań obrazowych i weryfikacji histopatologicznej obecność zmian nowotworowych stwierdzono u 48 chorych w tym u 34 chorych uwidoczniono obecność zmiany pierwotnej, u 24 chorych przerzutów odległych oraz u 9 wznowy miejscowej. W grupie pacjentów z pheochromocytoma 13 pacjentów skierowano z podejrzeniem guza chromochłonnego na podstawie objawów, wyników oznaczeń hormonalnych lub zmian w badaniach obrazowych, u 3 pozostałych pacjentów poszukiwano wznowy, zmian przerzutowych lub zmian w drugim nadnerczu. Ostatecznie zmianę ogniskową w nadnerczach uwidoczniono u 15 chorych. Objawy kliniczne prezentowało 87.0% chorych, w tym najczęściej napadowe nadciśnienie tętnicze (56.0%), z najwyższymi wartościami średnio 198.1 ± 39.2 / 109.7 ± 20.2 mmHg,
2. U wszystkich pacjentów uzyskano wysokiej jakości obrazy scyntygraficzne z zastosowaniem analogu somatostatyny $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$. Najwyższe wartości wskaźnika guz/tło dla zmian ogniskowych obserwowano po 4 godzinach od podania znacznika. U pacjentów z rakowiakiem i z GEP-NET trzustki w badaniu SPECT w porównaniu z WB uwidoczniono więcej zmian ogniskowych pierwotnych i

przerzutowych i zmiany te charakteryzowały się istotnie wyższym stosunkiem guz/tło. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy wielkością zmiany pierwotnej o typie GEP-NET a stosunkiem guz/tło w badaniu scyntygraficznym z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE ($r=0.71$, $p<0.0001$).

3. Analiza porównawcza obrazów scyntygraficznych z zastosowaniem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i ^{111}In -Octreoscanu wykazała, iż biodystrybucja tych radiofarmaceutyków w czasie optymalnym dla obrazowania, czyli odpowiednio po 4 godzinach i po 24 godzinach była porównywalna, przy czym obserwowano niższą aktywność ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE w wątrobie ($p=0.01$). Uwidocznione w badaniu z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE zmiany ogniskowe były wyraźniej odgraniczone i lepiej widoczne. Stosunki guz/tło dla korespondujących zmian zlokalizowanych w różnych narządach były w tej metodzie istotnie wyższe w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie i w jamie brzusznej poza wątrobą.
4. W całej grupie chorych z GEP-NET scyntygrafia z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE w porównaniu z tomografią komputerową okazała się metodą o wyższej czułości, analizując liczbę przypadków z czynną chorobą nowotworową (83.3 vs. 66.7, $p=0.04$). Metoda ta charakteryzowała się wyższą czułością w detekcji zmian pierwotnych i ognisk wznowy procesu nowotworowego (81.4% vs. 58.1%, $p=0.01$) oraz zmian przerzutowych zlokalizowanych w wątrobie (100.0% vs. 78.9%, $p=0.03$), natomiast nie wykazywała przewagi w obrazowaniu zmian zlokalizowanych w węzłach chłonnych śródpiersia, jamy brzusznej i w płucach. Żadna z ocenianych metod nie wykazała jednak przewagi biorąc pod uwagę liczbę zmian przerzutowych wykrytych ogółem oraz w poszczególnych lokalizacjach. Swoistość oraz wartości predykcyjne dodatnia i ujemna obu metod nie różniły się.

5. Analizując oddzielnie chorych z rakowiakiem czułość scyntygrafii była wyższa dla detekcji zmiany pierwotnej i wznowy w porównaniu do CT i wynosiła odpowiednio 78.3% vs. 47.8% ($p=0.02$). U chorych z GEP-NET trzustki nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi parametrami.
6. U pacjentów z *pheochromocytoma* tomografia komputerowa okazała się metodą o najwyższej czułości w detekcji zmian pierwotnych i ognisk wznowy. Czułość scyntygrafii z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE była najniższa spośród analizowanych metod i istotnie niższa od CT (68.7% vs. 93.7%, $p<0.05$). Czułość ^{131}I -MIBG wynosiła 87,5%. Zmiany zlokalizowane w nadnerczach były lepiej widoczne i charakteryzowały się istotnie wyższym stosunkiem guz/tło w scyntygrafii z ^{131}I -MIBG w porównaniu do badania z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE. Odwrotnie, w przypadku zmian przerzutowych do wątroby, kości i śródpiersia, wartości stosunków guz/tło były istotnie wyższe dla scyntygrafii z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE.
7. Spośród badań laboratoryjnych czułość diagnostyczna oznaczenia chromograniny A (CgA) u pacjentów z GEP-NET wynosiła 68.7% a jej poziom korelował z całkowitą masą guza, wyrażoną liczbą zmian przerzutowych ($r=0.45$, $p<0.0001$). W grupie pacjentów z rakowiakiem poziom kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) korelował z liczbą zmian przerzutowych ($r=0.68$, $p<0.0001$) u pacjentów z guzem *for gut* i *midgut*.
8. Nie stwierdzono wpływu takich czynników, jak obecność objawów klinicznych, dodatni wynik badań biochemicznych, stwierdzenie przerzutów odległych, czy zastosowane leczenie (chemioterapia, zimne analogi somatostatyny) na dodatni wynik scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE.

DYSKUSJA

Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego stanowią stosunkowo rzadką grupę chorób, stąd dane oparte na wiarygodnych badaniach na dużych grupach pacjentów dotyczące diagnostyki i terapii tych nowotworów są ograniczone, a doświadczenia w stosowaniu poszczególnych metod diagnostycznych różnią się w zależności od poszczególnych ośrodków. Szybki rozwój nowoczesnych metod obrazowania przyczynił się do obserwowanego w ostatnich 25 latach wzrostu wskaźników zapadalności na te nowotwory średnio o 50% [4,138]. Powszechne stosowanie metod endoskopowych a także USG, CT i MRI poprawia wykrywalność guzów niemych klinicznie. Wzrost wskaźników zapadalności dotyczy głównie rakowiaka żołądka (z 2.4 do 8.7% rakowiaków przewodu pokarmowego) oraz rakowiaka odbytnicy (z 15 do 27.4% rakowiaków przewodu pokarmowego) [4,139]. Z kolei wzrost częstości występowania guzów trzustki, głównie hormonalnie nieczynnych, należy wiązać ze szczegółową oceną histopatologiczną (z uwzględnieniem swoistych markerów takich jak NSE, CgA i synaptofizyna) i z częstszym rozpoznawaniem tych nowotworów. Niektórzy autorzy sugerują rzeczywisty wzrost zapadalności na rakowiaka żołądka typu 1, cechującego się wieloogniskowością, i wiążą to zjawisko z powszechnym stosowaniem inhibitorów pompy protonowej [4,139,140].

Guzy neuroendokryne przewodu pokarmowego a także guzy chromochłonne niezależnie od wielkości cechują się potencjalną złośliwością a ich charakter biologiczny jest często nieprzewidywalny. Stwierdzenie obecności przerzutów jest podstawowym kryterium złośliwości guza [13]. Stąd też trwają poszukiwania czulej, łatwo dostępnej i nieobciążającej dla pacjenta metody obrazowania tego typu nowotworów. Kryteria te wydają się spełniać wciąż udoskonalane techniki medycyny nuklearnej. Scyntygrafia receptora somatostatynowego (SRS) przez wielu autorów uważana jest za metodę pierwszego rzutu w diagnostyce lokalizacyjnej zmian pierwotnych guzów GEP-NET,

ocenie stopnia zaawansowania (*staging*) a także w monitorowaniu (*follow-up*) i planowaniu leczenia GEP-NET [67,68,72,94,141]. W kilku doniesieniach sugeruje się również wysoką czułość SRS w diagnostyce przerzutów *pheochromocytoma* [5,58,74,119] i w przypadku pozanadnerczowej lokalizacji tego nowotworu [62,75]. Analogi somatostatyny o wysokim powinowactwie do SSTR2 znakowane technetem wydają się być optymalnymi radioznacznikami dla SRS z uwagi na łatwą dostępność i optymalną dla obrazowania energię promieniowania gamma. Trwają badania nad syntezą analogu somatostatyny znakowanego technetem, który mógłby zastąpić ¹¹¹In-Octreoscan w rutynowej diagnostyce GEP-NET. W niniejszej pracy przeanalizowano przydatność jednego z takich analogów - ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TATE - w diagnostyce lokalizacyjnej guzów GEP-NET i guza chromochłonnego.

^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TATE a ¹¹¹In-Octreoscan i inne analogi somatostatyny znakowane technetem - porównanie biodystrybucji i analiza stosunków guz/tło

Biodystrybucja

W scyntygrafii z zastosowaniem ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TATE stwierdzono korzystne parametry farmakokinetyczne znacznika. Uwidoczniono szybki, już po 10 minutach wychwyty radiofarmaceutyku w zmianach ogniskowych, wykazujących nadekspresję receptorów somatostatynowych, a także fizjologiczny wychwyty w narządach miękkich, jak śledziona, wątroba i nerki. Obserwowano tylko nieznaczny spadek gromadzenia ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TATE w poszczególnych narządach w funkcji czasu. Profil farmakokinetyczny znacznika wydaje się świadczyć o dobrej stabilności kompleksu, jak również o wysokim powinowactwie znacznika do SSTR oraz wynikającym z tego szybkim wiązaniu z receptorem i wysokim stopniu internalizacji w tkankach bogatych w te receptory. Decristoforo i wsp., analizując gromadzenie

narządowe [Tyr³]octreotate znakowanego technetem poprzez grupę tetraaminową - ^{99m}Tc-N4-[Tyr³]octreotate (^{99m}Tc-Demotate), wykazali podobnie niski klirens narządowy znacznika oraz niski stopień gromadzenia w wątrobie (około 6%) [90]. Biodystrybucja ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TATE i ¹¹¹In-Octreoscanu w narządach mięszzowych oraz gromadzenie tych znaczników w zmianach ogniskowych były porównywalne, co świadczy pośrednio o ich powinowactwie do tego samego typu receptorów somatostatynowych. Porównując aktywność znaczników w poszczególnych narządach w czasie optymalnym dla obrazowania, czyli po 4 i 24 godzinach odpowiednio dla ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TATE i ¹¹¹In-Octreoscanu, stwierdzono istotnie niższą aktywność ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TATE w wątrobie, natomiast wyższą w śledzionie. Za wyższą aktywność ¹¹¹In-Octreoscanu w wątrobie może odpowiadać większy wychwyty znacznika przez ten narząd i wydzielanie z żółcią. Z kolei większy wychwyty ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TATE w śledzionie, która wykazuje nadekspresję receptorów somatostatynowych, można tłumaczyć wyższym powinowactwem znacznika do tych receptorów [137]. Istnieje szereg prac, w których również dokonano porównania biodystrybucji analogów somatostatyny znakowanych technetem i ¹¹¹In-Octreoscanu. ^{99m}Tc-depreotide (P-829, NeoTECT) charakteryzował się wysoką aktywnością w wątrobie, co wiązało się z niższą czułością scyntygrafii z użyciem tego znacznika w porównaniu z ¹¹¹In-Octreoscanem w detekcji zmian ogniskowych zlokalizowanych w tym narządzie [77,78]. ^{99m}Tc-*tricine*/HYNIC-TOC, użyty w badaniu Bangarda i wsp., cechował się również wyższym tłem wątrobowym w porównaniu do ¹¹¹In-Octreoscanu [137]. Decristoforo i wsp. wykazali natomiast porównywalne wątrobowe gromadzenie ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC i ¹¹¹In-Octreoscanu [82].

Obrazowanie zmian ogniskowych z uwzględnieniem stosunków guz/tło

W niniejszym badaniu obserwowano swoisty wychwyty ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE w zmianach ogniskowych wykazujących nadekspresję receptorów somatostatynowych już po 10 minutach, wysokie wartości wskaźnika guz/tło stwierdzano już po godzinie, natomiast po 4 godzinach przyjmował on najwyższe wartości. Inni autorzy również wykazywali szybkie gromadzenie analogów somatostatyny znakowanych technetem w zmianach ogniskowych. Decristoforo i wsp. opisali maksymalne gromadzenie $[\text{Tyr}^3]$ octreotydu znakowanego technetem, ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC, w zmianach ogniskowych również po 4 godzinach [82], natomiast w scyntygrafii z ^{99m}Tc -N4- $[\text{Tyr}^3]$ octreotate (^{99m}Tc -Demotate) maksymalne wartości stosunków guz/tło obserwowano już po godzinie [90].

Zmiany ogniskowe były lepiej widoczne w badaniu z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE, w porównaniu do ^{111}In -Octreoscanu, co może być związane z wyższym powinowactwem $[\text{Tyr}^3]$ octreotate do SSTR2 a także z lepszą rozdzielczością obrazu, wynikającą z zastosowania technetu. Pozostaje to w zgodzie z wynikami badań przedklinicznych wskazujących, że radioznaczniki z użyciem $[\text{Tyr}^3]$ octreotate charakteryzują się wysokim powinowactwem do SSTR2 [86] i wysokim stopniem internalizacji w komórkach wykazujących nadekspresję tych receptorów [87,142].

W badaniu z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE wykryto więcej zmian ogniskowych w wątrobie w porównaniu do ^{111}In -Octreoscanu i zmiany te charakteryzowały się istotnie wyższym stosunkiem guz/tło, co może wynikać z niższego tła ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE w tym narządzie. Obserwowano również istotnie wyższy stosunek guz/tło dla zmian zlokalizowanych w jamie brzusznej poza wątrobą.

Podobne obserwacje pochodzą z prac, które analizują gromadzenie $[\text{Tyr}^3]$ octreotate w zmianach ogniskowych, wykazujących nadekspresję SSTR2 [88]. Kwekkeboom i wsp. wykazali 3-4 -krotnie wyższy wychwyty ^{177}Lu -DOTA- Tyr^3 -

octreotate w zmianach ogniskowych u pacjentów z GEP-NET w porównaniu do ^{111}In -Octreoscanu [88]. Decristoforo i wsp. również opisali wyższe wartości guz/tło dla ognisk uwidoczniionych w scyntygrafii z $^{99\text{m}}\text{Tc-N4-[Tyr}^3\text{]octreotate}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-Demotate}$) w stosunku do badania z ^{111}In -Octreoscanem [90,91].

W scyntygrafii z użyciem innego analogu somatostatyny- $[\text{Tyr}^3\text{]octreotide}$ znakowanego technetem, $^{99\text{m}}\text{Tc-tricine-HYNIC-TOC}$, Bangard i wsp. uwidocznili więcej zmian zlokalizowanych w jamie brzusznej pozawątrobowo o wyższym stosunku guz/tło w porównaniu do ^{111}In -Octreoscanu. Scyntygrafia z użyciem tego analogu nie wykazywała natomiast przewagi w obrazowaniu zmian ogniskowych w wątrobie zarówno pod względem ich ilości jak i wskaźników guz/tło [137]. Decristoforo i wsp., jak również Gabriel i wsp., porównując $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA-HYNIC-TOC}$ i ^{111}In -Octreoscan także stwierdzili wyższy stosunek guz/tło dla zmian ogniskowych jedynie w relacji do tkanek pozawątrobowych [82,83].

Wydaje się, zatem, iż $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA-HYNIC-TATE}$ z uwagi na niskie tło wątrobowe mógłby wykazać przewagę w obrazowaniu zmian zlokalizowanych w tym narządzie, nie tylko w porównaniu do ^{111}In -Octreoscanu, ale także w porównaniu do innych analogów somatostatyny znakowanych technetem. Celem weryfikacji tej hipotezy należałoby porównać obrazy scyntygraficzne z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA-HYNIC-TATE}$ oraz z zastosowaniem $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA-HYNIC-TOC}$. Gabriel i wsp. obserwowali wyższe wartości stosunków guz/tło w scyntygrafii z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc-N4-[Tyr}^3\text{]octreotate}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc-Demotate}$) w porównaniu do badania z $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$ [91].

Wyniki prezentowanej pracy pozostają w zgodzie z innymi doniesieniami dotyczącymi SRS z użyciem ^{111}In -Octreoscanu, które dowodzą, iż badanie SPECT pozwala na uwidocznienie większej ilości zmian ogniskowych, charakteryzujących się wyższym stosunkiem guz/tło [66,68,84,143]. Technika SPECT wydaje się być szczególnie przydatna w diagnostyce zmian zlokalizowanych w nadbrzuszu, w tym

zmian zlokalizowanych w trzustce, i umożliwić wizualizację ognisk niewidocznych na obrazach WB z uwagi na superimpozycję innych narządów, w tym nerek i śledziony. W prezentowanej pracy scyntygrafia z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE w badaniu SPECT w porównaniu do badania WB, wykazała więcej zarówno zmian przerzutowych, zlokalizowanych głównie w wątrobie, jak i zmian pierwotnych w rzucie trzustki.

Pomimo, iż ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE tylko w niewielkim stopniu wydalany jest z żółcią, u pięciu pacjentów (6.5%) stwierdzono ogniska gromadzenia ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE związane z zaleganiem znacznika w przewodzie pokarmowym. Zmiany fałszywie dodatnie związane z jelitowym zaleganiem znacznika stwierdzano również w innych pracach dotyczących analogów somatostatyny znakowanych technetem, w tym ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC [83,84]. U części pacjentów wykonywano dodatkowo obrazy po 1 godzinie, w których nie obserwowano aktywności znacznika w jelitach, co pozwalało na weryfikację zmian ogniskowych w jamie brzusznej, widocznych na obrazach uzyskanych po 4 godzinach. Takie postępowanie zgodne jest z zaleceniem Gabriel i wsp. [83,84]. Według tych samych autorów przygotowanie przewodu pokarmowego do scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC nie przyczynia się do poprawy czułości tego badania [84]. Odpowiednie przygotowanie przewodu pokarmowego do badania, będące dodatkowym utrudnieniem z punktu widzenia pacjenta, jest natomiast niezbędne w przypadku scyntygrafii z ^{111}In -Octreoscanem. Charakterystyka rozpadu indu uniemożliwia, bowiem wykonanie wczesnych badań, po 1-2 godzinach.

Analogi somatostatyny znakowane indem i technetem w detekcji GEP-NET – porównanie czułości i swoistości metod

^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TATE a ¹¹¹In-Octreoscan

Czułość scyntygrafii z ¹¹¹In-Octreoscanem w diagnostyce guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego, uwzględniając zmiany pierwotne i przerzutowe, według różnych autorów szacuje się na 71-96% [61,67,144-148], podczas gdy swoistość mieści się w granicach 76-95% [63,67,147].

Wyniki czułości i swoistości dla scyntygrafii z ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TATE, uzyskane w prezentowanym badaniu, mieściły się w granicach podawanych przez innych autorów. W całej grupie pacjentów z GEP-NET, uwzględniając łącznie zmiany pierwotne i przerzutowe, czułość badanej metody wynosiła 83.3%, swoistość natomiast 86.2%.

Rakowiaki

Wielu autorów w tym Krenning i Kwekkeboom, wskazuje na wysoką czułość SRS z użyciem ¹¹¹In-Octreoscanu w detekcji zmian pierwotnych o typie rakowiaka, która sięga 80-91% [6,57,149]. W prezentowanej pracy czułość scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TATE dla obrazowania zmiany pierwotnej i wznowy rakowiaka wyniosła w całej grupie chorych z tym guzem 78.3%, natomiast po wykluczeniu chorych z rakowiakiem typu 1 była istotnie wyższa i sięgała 100%. Należy zauważyć, iż z uwagi na fizjologiczne wydzielanie technetu przez błonę śluzową żołądka, a także niewielkie rozmiary guzów, zwykle poniżej 1.0 cm, metoda ta jest niewydolna w detekcji zmian pierwotnych rakowiaka żołądka typu 1. W analizowanej grupie u dwóch pacjentów z rakowiakiem żołądka typu 1 wykonano scyntyografię z użyciem ¹¹¹In-Octreoscanu, która także nie uwidoczniała zmian ogniskowych w żołądku, stwierdzonych w badaniu endoskopowym. Z uwagi na brak wydzielania ¹¹¹In-Octreoscanu z błoną śluzową żołądka

scyntygrafia z użyciem tego znacznika wydaje się być jednak bardziej czułą metodą od SRS z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE w detekcji zmian pierwotnych rakowiaka żołądka. Gibril i wsp. na podstawie analizy 16 pacjentów z rakowiakiem żołądka typu 2 z zespołem MEN-1 określili czułość ^{111}In -Octreoscanu na 75% w detekcji tych nowotworów [150]. Uzasadniony jednak wydaje się być pogląd, iż badanie endoskopowe jest metodą z wyboru w diagnostyce zmian pierwotnych, jak i wznowy rakowiaka żołądka, umożliwiając monitorowanie pacjentów, szczególnie z rakowiakiem żołądka typu 1, który charakteryzuje się wieloletnim indolentnym przebiegiem [1,10,94]. Scyntygrafia i metody konwencjonalne (CT, MRI) są natomiast dobrym narzędziem do oceny stopnia zaawansowania choroby, zwłaszcza w przypadku rakowiaka typu 2 i 3 [1,10,94].

Guzы neuroendokrynnе trzustki

W przypadku diagnostyki guzów neuroendokrynnych trzustki czułość scyntygrafii z ^{111}In -Octreoscanem zależy od typu guza i znacznie różni się w zależności od doniesienia. Krenning i wsp. obserwowali wysoką czułość tej metody w detekcji zmian pierwotnych *gastrinoma* i *glukagonoma*, która sięgała 100% [6]. Gibril i wsp. podawali natomiast dla *gastrinoma* niższe wartości mieszczące się w zakresie 58-71% [63,70]. W wielu doniesieniach opisywano natomiast ograniczoną czułość SRS z ^{111}In -Octreoscanem w detekcji *insulinoma* (10-60%) [6,62], chociaż przy zastosowaniu techniki SPECT czułość tej metody sięgała nawet 87.5% [69,151]. Podkreśla się natomiast, iż SRS z ^{111}In -Octreoscanem może wykrywać nawet do 75-100% guzów niewydzielających [62,65].

W niniejszej pracy uzyskano również wysoką czułość scyntygrafii z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE w detekcji zmiany pierwotnej i wznowy miejscowej w całej grupie chorych z GEP-NET trzustki (85%). Czułość w wykrywaniu guzów o typie *insulinoma* wyniosła 71.4% (5/7), natomiast scyntygrafia uwidoczniała wszystkie

przypadki zmian o typie *glucagonoma* (4/4), *gastrinoma* (4/4), guzów z ektopowym wydzielaniem ACTH (2/2) oraz guzów niewydzielających (2/2), natomiast nie wykryła jednego ogniska *somatostatinoma*. Należy zaznaczyć, że istotnym ograniczeniem tej pracy jest duża heterogenność pacjentów z GEP-NET trzustki objętych badaniem i niska liczebność w podgrupach z poszczególnym typem guza, wynikająca ze stosunkowo niskiej zapadalności na te nowotwory i krótkiego czasu obserwacji.

Obrazowanie zmian przerzutowych GEP-NET

W przypadku rozsiewu nowotworowego u pacjentów z guzem GEP-NET szacuje się, iż scyntygrafia z zastosowaniem ^{111}In -Octreoscanu pozwala na wykrycie zmian przerzutowych w około 90% przypadków [68,72]. Raderer i wsp. w grupie 194 pacjentów, analizując liczbę chorych, ocenili czułość SRS w detekcji zmian przerzutowych na 95% [149], natomiast opierając obliczenia na ilości wszystkich zmian - na 88%. Czułość w detekcji przerzutów do wątroby wyniosła 92%, do węzłów chłonnych 89%, do płuc 100% oraz do kości 88%. Porównywalną czułość scyntygrafii z zastosowaniem ^{111}In -Octreoscanu w stosunku do zmian przerzutowych GEP-NET w wątrobie opisują inni autorzy [61,72], przy czym wskazują na jej poprawę przy zastosowaniu techniki SPECT [66].

W prezentowanej pracy czułość scyntygrafii z zastosowaniem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE w detekcji zmian przerzutowych guzów GEP-NET przyjmowała również wysokie wartości. Analizując ilość pacjentów wynosiła ona po 100% dla zmian przerzutowych do wątroby, węzłów chłonnych śródpiersia i płuc, była natomiast nieco niższa dla węzłów chłonnych jamy brzusznej i wynosiła 92.3%. Uwzględniając ilość zmian przerzutowych, scyntygrafia wykryła 92.8% spośród wszystkich przerzutów, przy czym uwidoczniła 95.2% zmian w wątrobie, 76.3% przerzutów do węzłów chłonnych jamy brzusznej i 100% zmian przerzutowych do płuc i śródpiersia. Specyficzność scyntygrafii z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

EDDA/HYNIC-TATE w detekcji zmian przerzutowych w poszczególnych lokalizacjach była wysoka i wynosiła 98-100%. Na porównywalną swoistość SRS z ^{111}In -Octreoscanu wskazują także inni autorzy [72].

Uzyskane wyniki, w tym czułość i swoistość scyntygrafii u pacjentów z GEP-NET są porównywalne do tych uzyskanych z użyciem ^{111}In -Octreoscanu i potwierdzają przydatność $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE w diagnostyce zmian pierwotnych i przerzutowych tych nowotworów. Zapewne bardziej wiarygodnych danych dostarczyłoby badanie porównujące te dwa radioznaczniki, przeprowadzone w większej grupie pacjentów, jednakże z uwagi na koszt badania ^{111}In -Octreoscanem i dodatkowe obciążenie pacjenta promieniowaniem, badanie obydwoma znacznikami wykonano tylko u 15 pacjentów, co stanowi pewnego rodzaju ograniczenie analizy. Niemniej jednak na podstawie wysokiej czułości i swoistości uzyskanej w badaniu z użyciem nowego radioznacznika należy sądzić, iż mógłby on być rutynowo stosowany w diagnostyce guzów GEP-NET. W wątpliwych przypadkach oraz u pacjentów z podejrzeniem rakowiaka żołądka diagnostykę należałoby rozszerzyć o wykonanie badania z ^{111}In -Octreoscanem. Tezę tę zdają się popierać także inne doniesienia, które wskazują na przydatność zastosowania również innych analogów somatostatyny znakowanych technetem.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE a inne analogi somatostatyny znakowane technetem

W pracy dotyczącej zastosowania $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC u 88 pacjentów z GEP-NET w tym 29 z guzem neuroendokrynnym trzustki i 59 z rakowiakiem stwierdzono podobną do uzyskanej w prezentowanej analizie czułość (80%) i trafność tej metody (82.9%), natomiast wyższą swoistość (94.4%) [84]. Gabriel i wsp. w grupie 41 pacjentów wykazali istotnie wyższą czułość $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA-HYNIC-TOC w detekcji guzów

neuroendokrynych w porównaniu do ^{111}In -Octreoscanu (65.9 vs. 51.2%). Radioznacznik ten wykrył również istotnie więcej zmian ogniskowych, szczególnie małych ognisk przerzutowych do wątroby i węzłów chłonnych (125 vs. 90 zmian) [83].

Również w niniejszej pracy zaobserwowano, że małe zmiany ogniskowe były lepiej widoczne przy zastosowaniu analogu znakowanego technetem w małych zmianach w porównaniu do ^{111}In -Octreoscanu. Wydaje się to wynikać z 4-krotnie wyższej aktywności podawanej przy obrazowaniu technetem w porównaniu do aktywności indu (740 vs 180 MBq), a także z wyższego powinowactwa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA-HYNIC-TATE do receptorów somatostatynowych [83]. Analogi somatostatyny znakowane technetem mogą również okazać się bardziej czułe w detekcji nie tylko małych zmian, ale również zmian wykazujących niski stopień ekspresji tych receptorów [83].

Scyntygrafia znakowanymi analogami somatostatyny a tomografia komputerowa w diagnostyce guzów GEP-NET-porównanie czułości i swoistości metod

Tomografia komputerowa – wybrane aspekty metodologiczne oraz przydatność w diagnostyce guzów GEP-NET

Tomografia komputerowa (CT) jest czułą metodą detekcji zmian przerzutowych guzów GEP-NET, natomiast wiele prac wskazuje na jej stosunkowo niską czułość w wykrywaniu zmian pierwotnych, szczególnie małych, zlokalizowanych podśluzówkowo w jelicie cienkim, jak również hormonalnie czynnych guzów trzustki o typie *gastrinoma* i *insulinoma* [152,153].

Nowe metody obrazowania, takie jak wielorzędowa tomografia komputerowa (MDCT), 32-, 64- rzędowa CT z obrazowaniem 3D i użyciem techniki *volume rendering* oraz MDCT z enteroklizą przyczyniły się do wyraźnej poprawy jakości obrazowania, głównie zmian zlokalizowanych w jelicie cienkim [95,100,154]. W jednej z prac oceniających

przydatność MDCT z enteroklizą z dojelitowym podaniem wody jako środka kontrastowego w detekcji nowotworów jelita cienkiego (w większości rakowiaków) czułość metody wyniosła 84.7%, natomiast jej swoistość 96.9% [155].

Większość autorów określa czułość CT w technice spiralnej z kontrastem w diagnostyce zmiany pierwotnej **rakowiaka** na 50-60% [1,33,72]. Podobnie w prezentowanej pracy czułość CT w detekcji zmian pierwotnych tego typu guza była porównywalna i wynosiła 47.8% a po wykluczeniu rakowiaków żołądka typu 1 wzrosła do 61.1%. W odniesieniu do przytoczonych wcześniej danych dotyczących MDCT jest ona jednak relatywnie niska, co można jednak tłumaczyć niestosowaniem w analizowanej grupie techniki enteroklisy oraz wykonywaniem niewielkiej części badań CT w innym ośrodku aparatem dwurzędowym.

Czułość spiralnej CT z kontrastem w diagnostyce **insulinoma i gastrinoma** szacuje się na 30-60% [70,98,156], natomiast według danych z ostatnich lat wykorzystanie MDCT z kontrastem zwiększa tę czułość nawet do 70-80% w przypadku wszystkich guzów trzustki hormonalnie czynnych [157,158]. Poprawa ta w przypadku MDCT wynika z możliwości szybkiego obrazowania z redukcją artefaktów związanych z ruchami oddechowymi, uzyskania bardzo cienkich warstw z rekonstrukcją we wszystkich płaszczyznach i optymalnego użycia środka kontrastowego. Wszystkie te zalety pozwalają na uwidocznienie zmian o średnicy mniejszej niż 1.0 cm [99,159]. Według najnowszych danych czułość MDCT z zastosowaniem cienkich warstw w detekcji **insulinoma** może sięgać nawet 85-94% [98,99].

W prezentowanej pracy, w której wykorzystano MDCT i spiralną CT z kontrastem, czułość metody tomograficznej w detekcji GEP-NET trzustki była porównywalna do większości wspomnianych danych z piśmiennictwa i wynosiła 70%. Badanie CT uwidocznilo jednak mniej w porównaniu do SRS ognisk o typie **insulinoma, gastrinoma** i guza trzustki z ektopowym wydzielaniem ACTH.

Scyntygrafia z $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ oraz z $^{111}\text{In-Octreoscanem}$ a tomografia komputerowa-porównanie czułości i swoistości metod

W licznych pracach wykazano wyższą czułość scyntygrafii z $^{111}\text{In-Octreoscanem}$ w detekcji zmian pierwotnych i przerzutów guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego w porównaniu do metod konwencjonalnych, w tym do CT [61,68,71,72,145,149] i MRI [68,71]. Z kolei w kilku innych doniesieniach sugeruje się przewagę CT i MRI w obrazowaniu tych nowotworów [101,160]. Prace te często prezentują znacznie rozbieżne wyniki, gdyż przeprowadzone są w stosunkowo małych grupach pacjentów, niejednorodnych pod względem typu guza, lokalizacji jak i stopnia zaawansowania choroby. Istotnie różne wartości czułości badań można również tłumaczyć różnicami w protokołach badań CT, dawkach stosowanego izotopu, czy stosowaniu bądź nie techniki SPECT. W prezentowanej pracy badanie scyntygraficzne wykonano metodą WB i SPECT, a badania CT przeprowadzono przy użyciu MDCT i spiralnego CT w technice trójfazowej przed i po podaniu kontrastu. Czas między badaniami był ograniczony do 6 tygodni.

W prezentowanej pracy czułość SRS była istotnie wyższa w detekcji wszystkich zmian pierwotnych GEP-NET w porównaniu do CT, sięgając odpowiednio 81.4 i 58.1% (92.1 vs. 65.8%). Chiti i wsp. w grupie 131 pacjentów z GEP-NET również wskazywał na przewagę SRS nad CT, jednak procentowo przyjmowała ona niższe wartości, wynosząc odpowiednio 62% i 42% [72]. Analizując łącznie zmiany pierwotne i przerzuty GEP-NET w prezentowanym badaniu czułość SRS (83.3%) była również istotnie statystycznie wyższa od czułości CT (66.7%). Porównywalne obserwacje przedstawili Lebtahi i wsp. w grupie 160 chorych, gdzie czułość SRS i CT wynosiła odpowiednio 78% i 71% [61].

Rakowiaki

W omawianej pracy czułość SRS z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE w detekcji zmian pierwotnych o typie rakowiaka była istotnie wyższa w porównaniu do CT i wynosiła 78.3% vs. 47.8% a po wykluczeniu przypadków rakowiaka żołądka typu 1 odpowiednio 100% vs. 61.1%. Badania porównujące czułość SRS z ^{111}In -Octreoscanem i spiralnej CT w detekcji zmian pierwotnych rakowiaka przeprowadzane są w stosunkowo małych grupach chorych i w większości przypadków również wskazują na przewagę SRS, której czułość waha się w granicach 71-92%, przy czułości CT 38-76% [71,143,160]. Pojedyncze prace wskazują na jedynie niewielką przewagę SRS w stosunku do CT (54% vs. 50%) [72], inni autorzy nie wykazują przewagi żadnej z ocenianych metod w detekcji zmian pierwotnych rakowiaka [161,162].

Warto zaznaczyć, iż w prezentowanej pracy scyntygrafia wykazała przewagę w porównaniu do badania CT w lokalizacji małych zmian podśluzówkowych zlokalizowanych w dwunastnicy, ognisk pierwotnych i ognisk wznowy rakowiaka jelita cienkiego i kątnicy, co potwierdza obserwacje innych autorów [163]. SRS z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE również była bardziej czułą metodą w poszukiwaniu ogniska pierwotnego w przypadku chorych z rozsiewem nowotworowym o nieznanym punkcie wyjścia, na co także wskazują inne prace [1,72].

Guzы neuroendokryenne trzustki

W niniejszej pracy czułość SRS i CT w detekcji guzów GEP-NET trzustki wynosiła odpowiednio 85% i 70%, przy czym różnica ta nie była istotna statystycznie. Większość prac porównujących SRS i CT w tego typu guzach dowodzi o wyższej czułości SRS w detekcji zwłaszcza *gastrinoma* i guzów niewydzielających natomiast część autorów uważa, że czułość CT jest wyższa w przypadku *insulinoma*.

Gibril i wsp. w dwóch relatywnie dużych populacjach pacjentów z *gastrinoma* wykazali znaczną przewagę SRS w detekcji zmiany pierwotnej nad spiralną CT (58-71% vs. 31%) [63,70]. Inni autorzy analizując chorych z guzami hormonalnie nieczynnymi wskazywali na wyższą czułość SRS w porównaniu do CT oraz do metod konwencjonalnych ocenianych łącznie (CT, MRI, USG), która wynosiła odpowiednio 79% vs. 43% [72] oraz 89.6% vs. 72.6% [65].

Część autorów wskazuje na przewagę SRS z ^{111}In -Octreoscanem nad spiralną CT w diagnostyce *insulinoma*, oceniając czułość tych metod na 65-88% vs. 30-60% [69,156]. Natomiast inni autorzy sugerują znikomą przydatność SRS w diagnostyce chorych z klinicznym podejrzeniem *insulinoma*, szacując jej czułość na 0-14%, przy czułości CT utrzymującej się w granicach 30-60% [164-166]. Niewielka liczebność badanych grup może jednak w dużym stopniu wpływać na wyniki cytowanych prac.

W diagnostyce przedoperacyjnej guzów o typie *insulinoma* i *gastrinoma* wydaje się, zatem zasadne stosowanie łącznie kilku metod diagnostycznych z uwzględnieniem SRS, CT, MRI, IOUS a wybranych przypadkach także angiografii z dotętnniczą stymulacją jonami wapnia i cewnikowaniem żył (AVSV). Dotychczas opisano już liczne przypadki, gdzie sam dodatni wynik badania SRS, przy ujemnych wynikach innych badań obrazowych, zdecydował o kwalifikacji pacjenta z GEP-NET trzustki do zabiegu operacyjnego z zastosowaniem RGS (*radio-guided surgery*) [69,167]. W prezentowanej pracy również obserwowano dwa takie przypadki.

Zmiany przerzutowe

W prezentowanej pracy **czułość** scyntygrafii z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE w detekcji zmian przerzutowych do wątroby w oparciu o ilość pacjentów była istotnie wyższa w porównaniu do CT i wynosiła 100% vs. 78.9%, co pozostaje w zgodzie z obserwacjami innych autorów, którzy czułość SRS z ^{111}In -Octreoscanem i CT szacowali odpowiednio

na około 90% i około 80% [66,72]. Biorąc pod uwagę ilość ognisk w prezentowanej analizie scyntygrafia w porównaniu do CT wykryła również więcej zmian przerzutowych do wątroby (95.2% vs. 74%). Inni autorzy oceniając liczbę przerzutów do wątroby wykrytych w badaniu SRS i w CT podawali podobne wartości czułości tych metod (odpowiednio 91-92.4% vs. 79.4-81%) [66,71].

Ćwikła i wsp. w pracy dotyczącej 29 pacjentów z rakowiakiem stwierdzili, iż czułość SRS w detekcji zmian przerzutowych do wątroby i węzłów chłonnych jamy brzusznej jest porównywalna z MRI i wynosi 81%, przy istotnie niższej czułości CT, szacowanej na 58% [168]. W innej pracy obejmującej 48 chorych z GEP-NET ci sami autorzy analizując zarówno ilość zmian ogniskowych jak i ilość zajętych narządów u pacjentów z GEP-NET także podkreślali istotnie wyższą czułość SRS z ¹¹¹In-Octreoscanem w porównaniu do CT [169]. Podobnie Shi i wsp również stwierdzili istotnie statystycznie niższą czułość CT w detekcji wszystkich zmian przerzutowych w stosunku do SRS (44% vs. 87%) [71]. W prezentowanej pracy analiza oparta na liczbie wszystkich uwidocznionych zmian przerzutowych wykazała, iż choć SRS wykryła większą liczbę przerzutów w porównaniu do CT, to różnica ta nie była istotna statystycznie.

Odmienne od prezentowanych wyniki uzyskali Dimitroulopoulos i wsp., którzy w grupie 31 pacjentów z rakowiakiem uzyskali istotnie niższą czułość SRS z ¹¹¹In-Octreoscanem w porównaniu do metod konwencjonalnych (CT, RTG, USG) w detekcji zmian przerzutowych, zwłaszcza o lokalizacji wątrobowej (78.9% vs. 84,2%) [160]. Niższą czułość scyntygrafii w tym przypadku można tłumaczyć stosunkowo niską aktywnością podanego indu, która wynosiła jedynie 111 MBq. Podobnie Dromain i wsp. wykazali niższą czułość SRS w porównaniu do CT w detekcji przerzutów do wątroby guzów GEP-NET (49.3% vs. 78,9%) [101].

Można przypuszczać, iż zastosowanie w niniejszej pracy analogu somatostatyny znakowanego technetem, o wyższym powinowactwie do receptora SSTR2, przy niskim tle wątrobowym pozwoliło na uzyskanie wyższej czułości w detekcji zmian przerzutowych w tym narządzie w porównaniu do badania CT. W prezentowanym badaniu zaobserwowano wyższą czułość scyntygrafii w porównaniu do CT w detekcji małych zmian przerzutowych w wątrobie, które nie wykazują charakterystycznego wzmocnienia po kontraście w badaniu CT a dzięki nadekspresji receptorów somatostatynowych były dobrze widoczne w badaniu scyntygraficznym. Brak wzmocnienia po kontraście, który według niektórych autorów może dotyczyć nawet 30 % zmian przerzutowych do wątroby [168], wydaje się tłumaczyć fakt, iż w prezentowanej pracy aż u 4 z 19 pacjentów z przerzutami do wątroby badanie CT nie wykazało odchyień od normy. Podobne obserwacje opisywali również inni autorzy [71,168].

W prezentowanej pracy czułość SRS w porównaniu do CT była wprawdzie nieznacznie wyższa w detekcji przerzutów do węzłów chłonnych jamy brzusznej, biorąc pod uwagę ilość pacjentów z przerzutami (92.3 vs. 84.6%), to jednak w badaniu CT wykryto więcej zmian przerzutowych, uwzględniając ilość zajętych węzłów chłonnych (94.7 vs. 76.3%). Podobnie wyższą czułość MDCT w detekcji przerzutów pozawątrobowych, w tym węzłów chłonnych jamy brzusznej, wykazali także inni autorzy [72,170]. Niższą czułość scyntygrafii możnaby tłumaczyć faktem, iż chociaż badanie SPECT przyczynia się do poprawy czułości obrazowania zmian w jamie brzusznej, to jednak drobne przerzuty do węzłów chłonnych mogą pozostać niezauważone w scyntygrafii z uwagi na nakładanie się tła śledziony, nerek oraz tła jelitowego.

Porównując **swoistość** CT i SRS w całej grupie z GEP-NET dla zmian pierwotnych i przerzutowych w poszczególnych lokalizacjach stwierdzono porównywalnie wysokie wartości w granicach 97-100%, podobnie jak w pracach innych autorów [66,72]. Analizując sumarycznie ilość pacjentów, u których stwierdzono zmiany

falszywie dodatnie, swoistość SRS w porównaniu do CT, wydawała się nieco niższa (86.2 vs. 96.6 %), jednak różnica ta okazała się nieistotna statystycznie.

W scyntygrafii z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE wykryto łącznie 4 ogniska, które uznano za fałszywie dodatnie. W dwóch przypadkach zidentyfikowano je w badaniu pooperacyjnym jako zmieniony zapalnie węzeł chłonny w przestrzeni zaotrzewnowej oraz ognisko sarkoidozy w płucu. W pozostałych przypadkach były to ogniska gromadzenia znacznika w wątrobie i w trzustce, których nie uwidoczniono w CT i nie zweryfikowano histopatologicznie. Zjawisko nadekspresji receptorów somatostatynowych na leukocytach, uczestniczących w procesie zapalnym tłumaczy możliwość uwidocznienia w badaniu SRS ognisk stanu zapalnego również w chorobach ziarniniakowych, jak sarkoidoza czy w chorobach z autoimmunizacji, jak na przykład reumatoidalne zapalenie stawów [6,83,171,172].

Gibril i wsp. wskazywali podobną do opisywanej w niniejszej pracy swoistość SRS w detekcji ognisk *gastrinoma*. U 14% ze 149 pacjentów autorzy opisywali ogniska fałszywie dodatnie, które odpowiadały chorobie ziarniniakowej, chorobom tarczycy, sutka, dodatkowej śledzionie i ogniskom zapalnym [63]. Na częste występowanie ognisk fałszywie dodatnich, związanych z fizjologicznym wychwytem w jelitach, pęcherzyku żółciowym czy z niehomogennym wychwytem w wątrobie, oraz niską swoistość scyntygrafii wskazywali także inni autorzy [144,153].

W prezentowanej pracy w badaniu CT stwierdzono jedno ognisko fałszywie dodatnie podejrzanę o zmianę przerzutową do wątroby i zweryfikowane w scyntygrafii jako naczyniak. Ogniska fałszywie dodatnie o podobnym charakterze wykazano także w badaniu CT w pracach innych autorów [66,173].

Technika badanie scyntygraficznego umożliwia obrazowanie całego ciała, pozwalając na uwidocznienie przerzutów odległych, nie objętych obrazowaniem

anatomicznym, co stanowi istotną przewagę nad tomografią komputerową w ocenie stopnia zaawansowania choroby [145]. SRS z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE okazuje się być najbardziej przydatna w ocenie stopnia zaawansowania guzów GEP-NET a także w detekcji zmiany pierwotnej i wznowy rakowiaka [33,168]. Pewne ograniczenie tej metody stanowi brak możliwości precyzyjnej lokalizacji zmiany, dlatego konieczne jest analizowanie tego badania w łączności z wynikami innych badań obrazowych. Możliwość nałożenia obrazów tomograficznego i scyntygraficznego z użyciem techniki *fusion image* z zastosowaniem SPECT-CT stwarza optymalną metodę na przyszłość, która połączy w sobie zalety obydwóch metod [174,175]. Technika ta umożliwia dokładną lokalizację anatomiczną zmiany widocznej w scyntygrafii i przyczynia się do zwiększenia swoistości badania scyntygraficznego, gdyż pomaga odróżnić zmiany odpowiadające fizjologicznej akumulacji znacznika od zmian patologicznych [153].

W prezentowanej pracy dodatni wynik scyntygrafii miał istotny wpływ na przebieg dalszego procesu terapeutycznego u 31,2% badanych pacjentów. 9 (11,7%) pacjentów dodatni wynik scyntygrafii zdecydował o kwalifikacji do zabiegu operacyjnego. U czterech chorych w detekcji zmian pierwotnych i przerzutowych użyto śródoperacyjnej sondy scyntylicyjnej RGS. Na podstawie wychwytu ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE przez zmiany ogniskowe 16 chorych (20,8%) zostało zakwalifikowanych do terapii ^{90}Y -DOTA-TATE. Podobnie inni autorzy podkreślają to, że dodatni wynik SRS ma istotne znaczenie w wyborze dalszego sposobu leczenia u pacjentów z GEP-NET [84].

Inne metody obrazowania w diagnostyce GEP-NET

Według licznych doniesień obrazowanie **techniką rezonansu magnetycznego (MRI)** jest czułą metodą detekcji guzów GEP-NET trzustki, przerzutów do wątroby i

kości, oraz monitorowania odpowiedzi na terapię [1,102,104]. Dromain i wsp. wykazali, że MRI jest bardziej czułą metodą w detekcji przerzutów GEP-NET do wątroby w porównaniu do CT i scyntygrafii z ^{111}In -Octreoscanem [101]. Z kolei Ćwikła i wsp uznali, że MRI i SRS stanowią dwie metody obrazowania, które łącznie dostarczają najwięcej informacji, co do stopnia zaawansowania choroby [168]. Niewątpliwie cenne byłoby, zatem porównanie czułości scyntygrafii z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE i MRI.

Endoskopowa ultrasonografia (EUS) jest czułą metodą detekcji GEP-NET trzustki o typie *insulinoma* i *gastrinoma*, a także rakowiaków żołądka, dwunastnicy i odbytnicy [97,98,106,108]. W prezentowanej pracy EUS nie uwidoczniła trzech zmian o typie *insulinoma* zlokalizowanych w ogonie trzustki. Również według innych autorów wydolność EUS jest ograniczona w diagnostyce małych zmian zlokalizowanych w tej części trzustki [95].

Śródoperacyjne badanie USG (IOUSG) wykazało najwyższą czułość w detekcji guzów o typie *insulinoma* i *gastrinoma*, co pozostaje w zgodności z obserwacjami innych autorów [113-115].

Badania USG nie uwzględniono w prezentowanej pracy z uwagi na stosunkowo niską czułość badania i z uwagi na to, iż zależy ono w dużej mierze od doświadczenia badającego i od warunków badania.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE, ^{131}I -MIBG i tomografia komputerowa w diagnostyce *pheochromocytoma*

Czułość scyntygrafii z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE w detekcji zmiany pierwotnej guza chromochłonnego i wznowy zlokalizowanej w nadnercza była najniższa spośród badanych metod i istotnie statystycznie niższa w porównaniu do czułości tomografii komputerowej. Czułość CT, scyntygrafii z ^{131}I -MIBG (*meta-iodobenzylguanidine*) oraz scyntygrafii z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE w detekcji zmian

w nadnerczach wynosiła odpowiednio 93.7, 87.5% i 68.7%. W pracach innych autorów, również stwierdzano niższą czułość scyntygrafii z ^{111}In -Octreoscanem (25-75%) [6,58,73] w porównaniu do ^{131}I - i ^{123}I -MIBG (80-90%) w detekcji guza chromochłonnego nadnercza [58,73,119]. Czułość CT w diagnostyce *pheochromocytoma* zlokalizowanego w nadnerczu oceniana jest natomiast na 90-100% [42,119,120].

Zmiany zlokalizowane w nadnerczach były gorzej widoczne w scyntygrafii z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE w porównaniu do badania z ^{131}I -MIBG. Jak się wydaje było to związane z niskim stosunkiem guz/tło, wynikającym najpewniej z niskiego stopnia ekspresji SSTR2 na komórkach guza chromochłonnego, a także z wysokiej aktywności $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE w nerkach i śledzionie i superimpozycji tych narządów na okolicę nadnerczy [119].

Sugeruje się, natomiast wyższą czułość SRS w diagnostyce przerzutów *pheochromocytoma* [5,58,74,119] i w przypadku pozanadnerczowej lokalizacji tego nowotworu [62,75]. W pracy van der Harst i wsp. wykazano istotnie wyższą czułość scyntygrafii z ^{111}In -Octreoscanem w detekcji złośliwych guzów pierwotnych i zmian przerzutowych guza chromochłonnego w porównaniu do ^{123}I -MIBG (87 vs. 57%) [58]. W prezentowanej pracy u jednej z pacjentek po usunięciu złośliwego guza chromochłonnego zmiany przerzutowe w wątrobie, śródpiersiu i w kościach charakteryzowały się istotnie wyższym stosunkiem guz/tło w badaniu z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE w porównaniu do badania z ^{131}I -MIBG. W scyntygrafii z analogiem somatostatyny uwidoczniono również więcej zmian przerzutowych we wszystkich lokalizacjach a jakość uzyskanego obrazu była znacznie lepsza. Zjawisko to można tłumaczyć z jednej strony niższą ekspresją transportera dla amin katecholowych i równocześnie dla MIBG w niżej zróżnicowanych komórkach guza, a z drugiej - nadekspresją receptorów somatostatynowych w tych komórkach lub też odczynem zapalnym związanym ze zmianami przerzutowymi [58,119]. Van der Harst i wsp.

sugerowali również niższy wychwyty ^{123}I -MIBG w zmianach obustronnych, pozanadnerczowych i występujących w ramach zespołu MEN-2A/2B [58]. W prezentowanej pracy u pacjentki z zespołem MEN-2B obustronne zmiany w nadnerczach widoczne były w obydwóch badaniach, podobnie jak zmiana w jednym nadnerczu u pacjenta z zespołem MEN-2A.

Tomografia komputerowa (CT) i scyntygrafia z ^{131}I -MIBG, a w miarę dostępności z ^{123}I -MIBG są metodami pierwszego rzutu w detekcji zmian pierwotnych *pheochromocytoma*. Scyntygrafia z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE wydaje się mieć znaczenie pomocnicze w diagnostyce tych guzów przy ujemnym wyniku scyntygrafii z ^{131}I -MIBG i CT. Scyntygrafia z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE może być natomiast bardzo przydatną metodą w diagnostyce zmian przerzutowych guza chromochłonnego i w ewentualnym planowaniu terapii tych nowotworów z zastosowaniem ^{90}Y -DOTA-TATE, ale weryfikacja tej hipotezy wymaga przeprowadzenia badań na większej grupie pacjentów

Wyniki badań biochemicznych i ich wpływ na wynik scyntygrafii

W badanej grupie poziom chromograniny A był podwyższony u 68.7% pacjentów z GEP-NET i korelował z ilością uwidocznionych zmian przerzutowych, co pozostaje w zgodzie z większością doniesień [127,128,130,176,177]. W niniejszej pracy nie wykazano związku między takimi czynnikami, jak obecność objawów klinicznych i zmian przerzutowych a dodatnim wynikiem scyntygrafii z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE. Stwierdzono natomiast dodatnią zależność pomiędzy stosunkiem guz/tło dla zmiany pierwotnej/wznowy a poziomem CgA u pacjentów z rakowiakiem, jednak po wstawieniu do modelu wielkości zmiany, która może mieć wpływ na obydwa parametry nie uzyskano istotności statystycznej. Kalkner i wsp. wykazali dodatnią korelację między wartością wskaźnika guz/tło, a poziomem kwasu 5-HIAA oraz

poziomem chromograniny A, a zależność tą tłumaczyli większym gromadzeniem znacznika w zmianach wyżej zróżnicowanych [178]. W innych pracach dotyczących ^{111}In -Octreoscanu i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC nie stwierdzono jednak zależności między dodatnim wynikiem badań biochemicznych, lokalizacją i czynnością hormonalną guza, a dodatnim wynikiem badania SRS [57,68,84].

W niniejszej pracy przeanalizowano również wpływ zastosowanego wcześniej leczenia (chemioterapia, zimne analogi somatostatyny) na dodatni wynik scyntygrafii i na wskaźniki guz/tło dla zmian pierwotnych i wznowy oraz dla przerzutów do wątroby jednak nie stwierdzono takiej zależności. Cytowani uprzednio Kalkner i wsp. [178] stwierdzili wyższe wskaźniki guz/tło w grupie pacjentów leczonych zimnymi analogami somatostatyny a także u leczonych IFN w porównaniu do pacjentów nieleczonych. Podobne obserwacje poczynili także inni autorzy [178,179]. W niniejszej pracy nie obserwowano podobnej zależności, co może być związane z tym, że tylko 7 pacjentów było leczonych analogami somatostatyny przed badaniem scyntygraficznym.

WNIOSKI

1. Badanie scyntygraficzne z użyciem analogu somatostatyny [Tyr^3]octreotate znakowanego technetem ($^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$) ma dobre zastosowanie w diagnostyce guzów, wykazujących nadekspresję receptorów somatostatynowych, w tym guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego i guza chromochłonnego.
2. U wszystkich pacjentów uzyskano wysokiej jakości obrazy scyntygraficzne z zastosowaniem analogu somatostatyny $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$. Biodystrybucja badanego znacznika była porównywalna do gromadzenia narządowego stosowanego dotąd rutynowo $^{111}\text{In-Octreoscanu}$. Zmiany ogniskowe uwidocznione w badaniu z $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ były natomiast wyraźniej odgraniczone i lepiej widoczne oraz charakteryzowały się istotnie wyższym stosunkiem guz/tło w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie oraz pozawątrobowo w jamie brzusznej.
3. Scyntygrafia z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ w porównaniu z tomografią komputerową cechowała się wyższą czułością w detekcji zmian pierwotnych i ognisk wznowy procesu nowotworowego u wszystkich pacjentów z GEP-NET oraz w podgrupie chorych z rakowiakiem. Zastosowanie tej metody pozwoliło na wykrycie obecności zmian przerzutowych zlokalizowanych w wątrobie u większej liczby chorych. Żadna z ocenianych metod nie wykazała jednak przewagi biorąc pod uwagę liczbę zmian przerzutowych wykrytych ogółem oraz w poszczególnych lokalizacjach. Swoistość oraz wartości predykcyjne dodatnia i ujemna obu metod nie różniły się.
4. U pacjentów z guzem chromochłonnym scyntygrafia z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TATE}$ cechowała się niższą czułością w zakresie detekcji zmian

pierwotnych i ognisk wznowy w stosunku do tomografii komputerowej. Pomimo, iż w scyntygrafii z ^{131}I -MIBG zmiany w nadnerczach były lepiej widoczne, to czułość scyntygrafii z użyciem tego znacznika nie wykazała istotnej statystycznie przewagi nad $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE. W przeciwieństwie do zmian w nadnerczach ogniska przerzutowe były lepiej widoczne i charakteryzowały się istotnie wyższym stosunkiem guz/tło w scyntygrafii z zastosowaniem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE.

5. Nie stwierdzono wpływu takich czynników, jak obecność objawów klinicznych, dodatni wynik badań biochemicznych, stwierdzenie przerzutów odległych, oraz zastosowane leczenie (chemioterapia, zimne analogi somatostatyny) na dodatni wynik scyntygrafii z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE.
6. Wyższa jakość uzyskanych obrazów, krótszy protokół badania, mniejsze narażenie pacjenta na promieniowanie a także względy ekonomiczne sprawiają, iż badany radioznacznik mógłby stanowić alternatywę a nawet zastąpić stosowany dotąd ^{111}In -Octreoscan w rutynowej diagnostyce zmian pierwotnych i przerzutowych guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego. Metoda ta może także znaleźć zastosowanie w ocenie stopnia zaawansowania guzów chromochłonnych nadnercza.
7. Diagnostyka tych relatywnie rzadkich nowotworów wymaga podejścia interdyscyplinarnego, gdyż tylko łączne zastosowanie technik medycyny nuklearnej oraz radiodiagnostyki pozwala na istotną poprawę skuteczności rozpoznawania i monitorowania leczenia tej grupy chorych.

STRESZCZENIE

Guzy neuroendokrynne (NET) stanowią stosunkowo rzadką i heterogenną grupę nowotworów, charakteryzującą się wspólnymi cechami immunohistochemicznymi oraz zdolnością do syntezy i wydzielania hormonów i amin biogennych. Należą do nich między innymi guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego i trzustki (GEP-NET) oraz guzy chromochłonne. Powszechne stosowanie nowoczesnych metod obrazowania, jak endoscopia, USG i CT przyczyniło się do obserwowanego wzrostu wskaźników zapadalności na te nowotwory. We wszystkich stadiach choroby guzy te stwarzają duże problemy w diagnostyce lokalizacyjnej a postawienie właściwego rozpoznania wymaga często zastosowania kilku metod obrazowania. Scyntygrafia receptora somatostatynowego (SRS), wykorzystująca zjawisko nadekspresji receptorów somatostatynowych, przez wielu autorów uważana jest za metodę pierwszego rzutu w diagnostyce lokalizacyjnej zmian pierwotnych guzów GEP-NET, ocenie stopnia zaawansowania (*staging*) a także w monitorowaniu (*follow-up*) i planowaniu leczenia tych nowotworów. Metoda ta jest także przydatna w obrazowaniu guza chromochłonnego. Trwają badania nad syntezą analogu somatostatyny znakowanego technetem, który mógłby zastąpić ^{111}In -Octreoscan w rutynowej diagnostyce guzów NET. W niniejszej pracy przeanalizowano przydatność jednego z takich analogów - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE - w diagnostyce lokalizacyjnej guzów GEP-NET i guza chromochłonnego.

Celem prezentowanej pracy było: w podgrupie pacjentów z GEP-NET porównanie jakości obrazów scyntygraficznych z zastosowaniem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE i ^{111}In -Octreoscan oraz ocena wydolności diagnostycznej (czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej) scyntygrafii z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE i tomografii komputerowej w diagnostyce tych nowotworów, natomiast w podgrupie

chorych z guzem chromochłonnym - porównanie czułości i swoistości scyntygrafii z zastosowaniem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i ^{131}I -MIBG oraz tomografii komputerowej. Oceniano także wpływ na pozytywny wynik badania scyntygraficznego takich czynników jak obecność przerzutów odległych, dodatni wynik badań biochemicznych, obecność objawów klinicznych oraz zastosowane leczenie (chemioterapia, zimne analogi somatostatyny).

Analizę przeprowadzono w grupie 93 pacjentów, w tym 77 chorych z guzem neuroendokrynnym przewodu pokarmowego (GEP-NET) (50 chorych z rakowiakiem oraz 27 z GEP-NET trzustki) i 16 pacjentów z guzem chromochłonnym nadnercza. Średni wiek w badanej grupie wynosił 51.2 ± 16.2 lat. Do badania włączono pacjentów z rozpoznaniem histopatologicznym guza neuroendokrynnego, celem stwierdzenia obecności przerzutów odległych i/ lub wznowy miejscowej, oraz pacjentów z klinicznym podejrzeniem NET, diagnozowanych celem lokalizacji zmiany pierwotnej i weryfikacji wstępnego rozpoznania. Z uwagi na odmienną specyfikę GEP-NET i guzów chromochłonnych uzyskane wyniki analizowano oddzielnie. U wszystkich pacjentów wykonano badanie scyntygraficzne z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE (740 MBq; WB po 10 min., 4 i 24 godz.; SPECT po 4 godz.) oraz wielorzędowe badanie CT jamy brzusznej i u wybranych chorych - klatki piersiowej. U 15 pacjentów z GEP-NET wykonano scyntyografię z użyciem ^{111}In -Octreoscanu (180 MBq; WB po 24 i 48 godz.) a u pacjentów z *pheochromocytoma* scyntyografię z ^{131}I -MIBG (74 MBq; WB po 24 i 48 godz.). U wybranych chorych wykonano także badania endoskopowe, EUS oraz IOUS, zgodnie ze wskazaniami. Wśród badań biochemicznych wykonano u wszystkich pacjentów oznaczenie poziomu chromograniny A, kwasu 5-HIAA u chorych z rakowiakiem, a u pacjentów z *pheochromocytoma* – amin katecholowych i metoksykatecholamin. Poziom hormonów charakterystycznych dla poszczególnych guzów GEP-NET trzustki oznaczano zgodnie ze wskazaniami.

U wszystkich pacjentów uzyskano wysokiej jakości obrazy scyntygraficzne z zastosowaniem analogu somatostatyny ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE. Analiza porównawcza obrazów scyntygraficznych z zastosowaniem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i ^{111}In -Octreoscanu wykazała, iż biodystrybucja tych radiofarmaceutyków w czasie optymalnym dla obrazowania, czyli odpowiednio po 4 godzinach i po 24 godzinach była porównywalna, przy czym obserwowano niższą aktywność ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE w wątrobie ($p=0.01$). Uwidocznione w badaniu z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE zmiany ogniskowe były wyraźniej odgraniczone i lepiej widoczne. Stosunki guz/tło dla korespondujących zmian zlokalizowanych w różnych narządach były w tej metodzie istotnie wyższe w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie i w jamie brzusznej poza wątrobą. W całej grupie chorych z GEP-NET scyntygrafia z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE w porównaniu z tomografią komputerową okazała się metodą o wyższej czułości, w przypadkach z czynną chorobą nowotworową (83.3 vs. 66.7%, $p=0.04$). Metoda ta charakteryzowała się wyższą czułością w detekcji zmian pierwotnych i ognisk wznowy procesu nowotworowego (81.4% vs. 58.1%, $p=0.01$) oraz w przypadku zmian przerzutowych zlokalizowanych w wątrobie (100.0% vs. 78.9%, $p=0.03$). Żadna z ocenianych metod nie wykazała jednak przewagi jeśli wziąć pod uwagę liczbę zmian przerzutowych wykrytych ogółem oraz w poszczególnych lokalizacjach. Swoistość oraz wartości predycyjne dodatnia i ujemna obu metod nie różniły się. Analizując oddzielnie chorych z rakowiakiem czułość scyntygrafii była wyższa dla detekcji zmiany pierwotnej i wznowy w porównaniu do CT i wynosiła odpowiednio 78.3% vs. 47.8% ($p=0.02$). U chorych z GEP-NET trzustki nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi parametrami. U pacjentów z *pheochromocytoma* CT okazała się metodą o najwyższej czułości w detekcji zmian pierwotnych i ognisk wznowy, natomiast czułość scyntygrafii z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE była najniższa spośród analizowanych metod i istotnie niższa od CT (68.7% vs. 93.7%, $p<0.05$). Czułość ^{131}I -MIBG wynosiła 87,5 %.

Zmiany zlokalizowane w nadnerczach charakteryzowały się istotnie wyższym stosunkiem guz/tło w scyntygrafii z ^{131}I -MIBG w porównaniu do badania z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE. Odwrotnie, w przypadku zmian przerzutowych wartości stosunków guz/tło były istotnie wyższe dla scyntygrafii z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE. Nie stwierdzono wpływu takich czynników, jak obecność objawów klinicznych, dodatni wynik badań biochemicznych, stwierdzenie przerzutów odległych, czy zastosowane leczenie (chemioterapia, zimne analogi somatostatyny) na dodatni wynik scyntygrafii z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE w obydwóch badanych podgrupach.

Podsumowując, uzyskane obrazy scyntygraficzne z zastosowaniem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, a biodystrybucja znacznika była porównywalna do stosowanego dotąd ^{111}In -Octreoscanu. Wyższa jakość uzyskanych obrazów i krótszy protokół badania stanowią istotne zalety badanego radioznacznika, który mógłby zastąpić stosowany dotychczas ^{111}In -Octreoscan w diagnostyce GEP-NET. W porównaniu z CT scyntygrafia z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE wydaje się wykazywać przewagę w detekcji zmian pierwotnych i ognisk wznowy (zwłaszcza rakowiaków) a także przerzutów do wątroby GEP-NET. W przypadku pacjentów z guzem chromochłonnym, w porównaniu do CT i scyntygrafii z ^{131}I -MIBG, scyntygrafia z $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE wydaje się być mniej przydatna w diagnostyce zmian pierwotnych, choć może odgrywać ważną rolę w obrazowaniu zmian przerzutowych tych nowotworów. Podsumowując należy podkreślić, iż diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynych wymaga podejścia interdyscyplinarnego, gdyż tylko łączne zastosowanie technik medycyny nuklearnej oraz radiodiagnostyki pozwala na istotną poprawę skuteczności rozpoznawania i monitorowania leczenia tej grupy chorych.

SUMMARY

The neuroendocrine tumors form a relatively rare and heterogeneous group of neoplasms, characterized by some common immunohistochemical features and the ability of synthesis and secretion of hormones and biogenic amines. This group comprises among others gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET) and chromaffin cell tumours. A common use of new imaging methods such as endoscopy, ultrasound and CT has contributed to the relevant rise of morbidity in this group of neoplasms. At all stages of the disease serious difficulties are encountered in the imaging diagnosis of these tumours, and frequently the wide spectrum of visualisation methods is necessary to obtain a diagnosis. Somatostatin receptor scintigraphy (SRS), using the feature of somatostatin receptor overexpression, is suggested by many authors as a method of choice in detection of GEP-NET primary lesions, as well as for staging, follow-up and planning of treatment of these tumours. This method appeared to be useful in imaging of chromaffin cell tumours as well. Technetium labelled somatostatin analogue with high receptor affinity and good biodistribution has been sought, that could replace ^{111}In -Octreoscan in routine GEP-NET diagnostics. In this study the usefulness of one of such analogues - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE – was analyzed in the imaging diagnostics of GEP-NET and *pheochromocytoma*.

The aim of presented thesis was: in a subgroup of GEP-NET patients – to compare scintigraphic images with the use of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE and ^{111}In -Octreoscan as well as to assess the diagnostic efficiency (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value) of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE scintigraphy and computed tomography in this group of neoplasms; in a subgroup of *pheochromocytoma* – to compare sensitivity and specificity of scintigraphy with the use of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE, ^{131}I -MIBG and computed tomography. The influence of such factors as the presence of distant

metastases, positive biochemical tests, clinical symptoms as well as the form of therapy (chemotherapy, cold somatostatin analogues) on the positive result of the scintigraphy was also assessed.

The analysis was performed in a group of 93 patients, including 77 patients with GEP-NET (50 patients with carcinoid tumour and 27 with GEP-NET of pancreas) and 16 patients with *pheochromocytoma*. The average age of participants was 51.2 ± 16.2 years. Patients with histological confirmation of the neuroendocrine tumour were enrolled to the study in order to detect metastases and/or local recurrence and patients with clinical and biochemical suspicion of NET, were diagnosed to localize a primary lesion and to verify the diagnosis. Due to the different characteristics of GEP-NET and *pheochromocytoma* the obtained results were analyzed separately in these two subgroups of patients. Scintigraphy with ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE (740 MBq; WB after 10 minutes, 4 and 24 hours; SPECT after 4 hours) and multidetector computed tomography of abdomen (and thorax in some patients) were performed in all patients. In the first 15 patients with GEP-NET scintigraphy with ^{111}In -Octreoscan (180 MBq; WB after 24 and 48 hours) was done and in patients with *pheochromocytoma* scintigraphy with ^{131}I -MIBG (74 MBq; WB after 24 and 48 hours) was performed additionally. Selected patients underwent endoscopy, EUS or IOUS, according to indications. Laboratory tests comprised: the blood level of chromogranin A, 5-HIAA in 24-h urine collection in carcinoid patients, and in patients with *pheochromocytoma* – catecholamines and metanephrines in 24-h urine collection. Levels of hormones characterizing respective pancreatic GEP-NET were evaluated according to indications.

High-quality ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE images were obtained in all cases. The comparative analysis of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE and ^{111}In -Octreoscan scintigraphy revealed a comparable biodistribution of this radiopharmaceuticals in the optimal time for visualization, respectively 4 and 24 hours p.i., but lower liver activity of ^{99m}Tc -

EDDA/HYNIC-TATE was observed ($p=0.01$). Focal lesions revealed in ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE scintigraphy showed better individual separation. The mean target/non-target ratios of the corresponding lesions localized in different organs were in this method significantly higher in case of hepatic and extra-hepatic abdominal lesions. In all patients with GEP-NET ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE scintigraphy as compared with CT presented a higher sensitivity considering all patients with tumour lesions (83.3 vs. 66.7%, $p=0.04$). The sensitivity remained higher when detection of primary lesions and recurrences (81.4% vs. 58.1%, $p=0.01$) as well as hepatic metastases (100.0% vs. 78.9%, $p=0.03$) were evaluated. Neither of the analyzed methods showed superiority when either total number of metastatic lesions or number of metastases in particular localisations was taken into account. Similarly, specificity, positive and negative predictive values of the studied methods did not differ significantly. When the patients with carcinoid tumours were analyzed separately, the sensitivity of scintigraphy was higher in detection of primary lesions and recurrences comparing to CT (78.3% vs. 47.8% ($p=0.02$)). In patients with pancreatic GEP-NET no differences between analyzed parameters were observed. In the group of patients with *pheochromocytoma* CT showed the highest sensitivity in detection of primary and recurrent adrenal lesions. Sensitivity of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE scintigraphy was the lowest among analyzed methods and significantly lower than CT (68.7% vs. 93.7%, $p<0.05$). Sensitivity of ^{131}I -MIBG scintigraphy was 87.5%. Adrenal lesions were characterized by significantly higher target/non-target ratios in ^{131}I -MIBG scintigraphy as compared with ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE examination. Conversely, metastases showed significantly higher target/non-target ratios in ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE scintigraphy. The influence of such factors as presence of clinical symptoms, remote metastases, positive results of biochemical tests and therapy (chemotherapy, cold somatostatin analogues) on positive result of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE scintigraphy was not observed in both analyzed subgroups.

In conclusion, the obtained ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE scintigraphy images were characterized by a high quality, and biodistribution of this tracer and routinely used ^{111}In -Octreoscan were comparable. The higher quality of images and one-day imaging protocol are the most important advantages of the evaluated tracer that might be an attractive alternative to ^{111}In -Octreoscan in diagnosis of GEP-NET. In comparison to CT, ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE scintigraphy seems to show superiority in detection of primary and recurrent local lesions (especially of carcinoid) as well as hepatic metastases of GEP-NET. In patients with chromaffin cell tumours, ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE scintigraphy seems to be less useful in detection of primary adrenal lesions, comparing with CT and ^{131}I -MIBG scintigraphy, though it can play an important role in visualization of metastases of these tumours. Summing up it is necessary to emphasize, that visualization diagnostics of neuroendocrine tumours requires interdisciplinary approach. Only implementation of nuclear medicine imaging methods together with radio diagnostic techniques enables improvement in efficiency of diagnosing and monitoring of treatment of these groups of patients.

SPIS TABEL

- Tabela 1. Charakterystyka guzów GEP-NET.
- Tabela 2. Guzy GEP-NET trzustki - częstość występowania, objawy kliniczne i złośliwość.
- Tabela 3 Diagnostyka biochemiczna rakowiaków.
- Tabela 4. Diagnostyka biochemiczna GEP-NET trzustki.
- Tabela 5. Charakterystyka pacjentów z guzem GEP-NET z uwzględnieniem lokalizacji zmiany pierwotnej oraz typu guza według klasyfikacji WHO z 2000 roku.
- Tabela 6. Częstość występowania poszczególnych objawów klinicznych u pacjentów z zespołem rakowiaka.
- Tabela 7. Rodzaj terapii u pacjentów z GEP-NET przed włączeniem do badania.
- Tabela 8. Częstość występowania poszczególnych objawów klinicznych u pacjentów w podgrupie pheochromocytoma.
- Tabela 9. Średni stosunek guz/tło dla zmian pierwotnych i przerzutowych zlokalizowanych w różnych narządach w obrazach WB i SPECT u pacjentów z rakowiakiem.
- Tabela 10. Średni stosunek guz/tło dla zmian pierwotnych i przerzutowych zlokalizowanych w różnych narządach w obrazach WB i SPECT u pacjentów z GEP-NET trzustki.
- Tabela 11. Porównanie średnich wartości wskaźnika guz/tło dla zmian ogniskowych w poszczególnych narządach w badaniach ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE (WB po 4 godzinach) i ^{111}In - Octreoscan (WB po 24 godzinach).
- Tabela 12. Porównanie liczby przypadków, w których uwidoczniono zmianę pierwotną, wznowę oraz zmiany przerzutowe w zależności od lokalizacji

zmiany pierwotnej w badaniu scyntygraficznym z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i w CT w grupie pacjentów z GEP-NET.

- Tabela 13. Porównanie czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE (SRS) oraz CT w detekcji zmian pierwotnych i przerzutowych u pacjentów z GEP-NET.
- Tabela 14. Porównanie czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE (SRS) oraz CT w detekcji zmian pierwotnych i przerzutowych u pacjentów z rakowiakiem.
- Tabela 15. Porównanie czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE (SRS) oraz CT w detekcji zmian pierwotnych i przerzutowych u pacjentów z GEP-NET trzustki.
- Tabela 16. Porównanie ilości zmian ogniskowych wykrytych w scyntygrafii (4h SPECT) i CT u pacjentów z GEP-NET.
- Tabela 17. Porównanie ilości przypadków, w których liczba zmian wykryta w SRS i CT była równa lub rozbieżna – test znaków.
- Tabela 18. Porównanie czułości CT, ^{131}I -MIBG i ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE w detekcji zmian pierwotnych i ognisk wznowy guza chromochłonnego nadnercza.
- Tabela 19. Porównanie średnich wartości guz/tło dla zmian pierwotnych i przerzutowych w badaniach ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE (WB; po 4 godzinach) i ^{131}I -MIBG (WB; po 24 godzinach).
- Tabela 20. Poziom chromograniny A i 5HIAA u pacjentów z rakowiakiem typu foregut, midgut i hindgut.

Tabela 21. Poziom chromograniny A u pacjentów z poszczególnymi typami GEP-
NET trzustki.

Tabela 22. Wyniki badań biochemicznych w grupie pacjentów z guzem
chromochłonnym.

SPIS RYCIN

- Rycina 1. Kinetyka i biodystrybucja ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE w poszczególnych narządach w funkcji czasu.
- Rycina 2. Badanie scyntygraficzne z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE (WB po 10 minutach oraz po 4 i 24 godzinach) u 56-letniego pacjenta z rakowiakiem kątnicy oraz mnogimi przerzutami do wątroby.
- Rycina 3. Porównanie gromadzenia ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE i ^{111}In -Octreoscanu w poszczególnych narządach dla obrazów WB uzyskanych odpowiednio po 4 i 24 godzinach.
- Rycina 4. Badanie scyntygraficzne z użyciem ^{111}In -Octreoscanu (WB po 24 godzinach) oraz ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE (WB po 4 godzinach) u pacjentki 32-letniej z rozsiewem guza neuroendokrynnego trzustki z ektopową produkcją ACTH.
- Rycina 5. Zmiany przerzutowe guza trzustki z ektopowym wydzielaniem ACTH w scyntygrafii z ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-TATE (SPECT)(A) oraz w badaniu CT (faza tętnicza)(B).
- Rycina 6. Scyntygrafia z użyciem ^{99m}Tc -HYNIC/EDDA-TATE (WB po 4 godzinach) u 68-letniego pacjenta z rakowiakiem odbytnicy(A) i przerzutami do wątroby (B).
- Rycina 7. Scyntygrafia z ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE - badanie WB po 4h (A) i SPECT(C) oraz badanie CT (faza tętnicza) (B) u 64-letniego pacjenta z rakowiakiem jelita cienkiego.
- Rycina 8. Badanie scyntygraficzne z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE u 22-letniego pacjenta z guzem o typie insulinoma zlokalizowanym w trzonie

trzustki. A - badanie WB po 4 godzinach, B - badanie SPECT po 4 godzinach wykonane w projekcjach poprzecznej, strzałkowej i czołowej.

Rycina 9. Badanie scyntygraficzne z użyciem ^{131}I -MIBG (WB; po 24godzinach) i $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE (WB; po 4 godzinach) u pacjentki z mnogimi przerzutami guza chromochłonnego do wątroby, kości i śródpiersia.

Rycina 10. Zależność pomiędzy poziomem chromograniny A a całkowita masą guza, wyrażoną liczbą zmian przerzutowych, uwidoczniionych w badaniach obrazowych u pacjentów z GEP-NET.

PIŚMIENNICTWO

1. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
2. Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJ, Bloom SR, Marangos PJ, Dermody C, Pearse AG. Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours. *Lancet* 1981;1:808-811.
3. Doran JF, Jackson P, Kynoch PA, Thompson RJ. Isolation of PGP 9.5, a new human neurone-specific protein detected by high-resolution two-dimensional electrophoresis. *J Neurochem* 1983;40:1542-1547.
4. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
5. Ilias I, Pacak K. Anatomical and functional imaging of metastatic pheochromocytoma. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1018:495-504.
6. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, van Hagen M, Postema PT, de Jong M, Reubi JC, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993;20:716-731.
7. Solcia E, Capella C, Buffa R, Usellini L, Fiocca R, Sessa F, Tortora O. The contribution of immunohistochemistry to the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Semin Diagn Pathol* 1984;1:285-296.
8. Oberg K. Biological aspects of neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumours. *Digestion* 1996;57 Suppl 1:42-44.
9. Boushey RP, Drucker DJ. Gastrointestinal Hormones and Gut Endocrine Tumors. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonski KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology* 10th ed: Elsevier Science USA; 2003.
10. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruzsniwski P, Ahlman H, Wiedenmann B. 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.
11. Kos-Kudła B. Guzy neuroendokrynne. *Endokrynologia Pol* 2004;55:492-499.
12. Vinik AI. Diffuse Hormonal Systems. www.endotext.com 2004:1-124.
13. Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005;103:1587-1595.
14. Solcia E, Sobin LH, et al. Histologic typing of neuroendocrine tumours. WHO International Histological Classification of Tumours.: Berlin Heidelberg New York: Springer 2000.
15. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001;92:2204-2210.
16. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 2001;12:1295-1300.
17. Berge T, Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1976;84:322-330.
18. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963;1:238-239.
19. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352:799-805.

20. Gore RM, Berlin JW, Mehta UK, Newmark GM, Yaghamai V. GI carcinoid tumours: appearance of the primary and detecting metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:245-263.
21. Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, Modlin CI, Skogseid B, Doherty G, Oberg K. Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop. *World J Surg* 1998;22:309-318.
22. Makridis C, Oberg K, Juhlin C, Rastad J, Johansson H, Lorelius LE, Akerstrom G. Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg* 1990;14:377-383; discussion 384-375.
23. Soga J. Carcinoids of the rectum: an evaluation of 1271 reported cases. *Surg Today* 1997;27:112-119.
24. Tomassetti P. Clinical aspects of carcinoid tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31 Suppl 2:S143-146.
25. Oberg K. Carcinoid tumors, carcinoid syndrome and related disorders. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonski KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology* 10th ed: Elsevier Science USA; 2003.
26. Kaltsas GA, Papadogias D, Makras P, Grossman AB. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:683-699.
27. Athanassiadi K, Exarchos D, Tsagarakis S, Bellenis I. Acromegaly caused by ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by a carcinoid bronchial tumor: a rare entity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:631-632.
28. Bolanowski M, Schopohl J, Marciniak M, Rzeszutko M, Zatonka K, Daroszewski J, Milewicz A, Malczewska J, Badowski R. Acromegaly due to GHRH-secreting large bronchial carcinoid. Complete recovery following tumor surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110:188-192.
29. Horton KM, Fishman EK. Cushing syndrome due to a pulmonary carcinoid tumor: multimodality imaging and diagnosis. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22:804-806.
30. Uecker JM, Janzow MT. A case of Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone producing carcinoid of the duodenum. *Am Surg* 2005;71:445-446.
31. de Herder WW, Lamberts SW. Gut endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:477-495.
32. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:753-781.
33. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005;54 Suppl 4:iv1-16.
34. Bugalho MJ, Roque L, Sobrinho LG, Hoog A, Nunes JF, Almeida JM, Leitao CN, Santos JR, Pereira MC, Santos MA, et al. Calcitonin-producing insulinoma: clinical, immunocytochemical and cytogenetical study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:257-260.
35. Gutniak M, Rosenqvist U, Grimelius L, Lundberg JM, Hokfelt T, Rokaeus A, Rosell S, Lundqvist G, Fahrenkrug J, Sundblad R, Gutniak E. Report on a patient with watery diarrhoea syndrome caused by a pancreatic tumour containing neurotensin, enkephalin and calcitonin. *Acta Med Scand* 1980;208:95-100.
36. Bolanowski M, Kos-Kudła B. Etiologia, występowanie, podział kliniczny i objawy guzów GEP. *Onkologia po dyplomie* 2005:S7-S10.

37. Warner RR. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 2005;128:1668-1684.
38. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:1-18.
39. Yu F, Venzon DJ, Serrano J, Goebel SU, Doppman JL, Gibril F, Jensen RT. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 1999;17:615-630.
40. Kudva YC, Sawka AM, Young WF, Jr. Clinical review 164: The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4533-4539.
41. Januszewicz A, Januszewicz W, Jarzab W, Więcek A, et al. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z guzem chromochłonnym. *Nadciśnienie tętnicze* 2006;10:1-19.
42. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315-329.
43. Oberg K, Eriksson B. Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:265-276.
44. Cholewinski W, Tarkowska A. Ligandy receptorów somatostatynowych w diagnostyce i terapii radioizotopowej w onkologii. *Nowotwory* 2002;52:227-234.
45. Guillermet-Guibert J, Lahlou H, Pyronnet S, Bousquet C, Susini C. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Somatostatin receptors as tools for diagnosis and therapy: molecular aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:535-551.
46. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 1999;20:157-198.
47. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype- selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001;28:836-846.
48. Cholewinski W, Kowalczyk JR, Stefaniak B, Stefaniak J, Poniatowicz-Frasunek E, Tarkowska A. Diagnosis and staging of children's lymphoma using the technetium-labelled somatostatin analogue, ^{99m}Tc-depreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:820-824.
49. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:781-793.
50. Mundschenk J, Unger N, Schulz S, Hollt V, Schulz S, Steinke R, Lehnert H. Somatostatin receptor subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5150-5157.
51. Unger N, Serdiuk I, Sheu SY, Walz MK, Schulz S, Schmid KW, Mann K, Petersenn S. Immunohistochemical determination of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, 4, and 5 in various adrenal tumors. *Endocr Res* 2004;30:931-934.
52. Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, Ruszniewski P, Woltering EA, Wiedenmann B. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15:966-973.

53. Reubi JC, Schaer JC, Waser B, Hoeger C, Rivier J. A selective analog for the somatostatin sst1-receptor subtype expressed by human tumors. *Eur J Pharmacol* 1998;345:103-110.
54. Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, van Aken MO, van Koetsveld PM, Waaijers M, Sprij-Mooij D, Bruns C, Weckbecker G, de Herder WW, Beckers A, Lamberts SW. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. *Eur J Endocrinol* 2005;152:645-654.
55. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, Koper JW, Kooij PP, Ausema L, Lameris JS, Reubi JC, Lamberts SW. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 1989;1:242-244.
56. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Van Hagen PM, van Eijck CH, Oei HY, Lamberts SW. ¹¹¹In-octreotide scintigraphy in oncology. *Metabolism* 1992;41(9 Suppl 2):83-86.
57. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH, Oei HY, Kooij PP, Lamberts SW. Somatostatin analogue scintigraphy in carcinoid tumours. *Eur J Nucl Med* 1993;20:283-292.
58. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, van de Meiracker AH, Boomsma F, Stijnen T, Krenning EP, Bosman FT, Kwekkeboom DJ. [(123)I]metaiodobenzylguanidine and [(111)In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:685-693.
59. Celentano L, Sullo P, Klain M, Lupoli G, Cascone E, Salvatore M. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy in the post-thyroidectomy follow-up of patients with medullary thyroid carcinoma. *Q J Nucl Med* 1995;39(4 Suppl 1):131-133.
60. Kwekkeboom D, Krenning EP, de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med* 2000;41:1704-1713.
61. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, Daou D, Faraggi M, Petegnief Y, Mignon M, le Guludec D. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med* 1997;38:853-858.
62. de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Feelders RA, van Aken MO, Lamberts SW, van der Lely AJ, Krenning EP. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *J Endocrinol Invest* 2005;28(11 Suppl):132-136.
63. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, Doppman JL, Jensen RT. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med* 1999;40:539-553.
64. de Kerviler E, Cadiot G, Lebtahi R, Faraggi M, Le Guludec D, Mignon M. Somatostatin receptor scintigraphy in forty-eight patients with the Zollinger-Ellison syndrome. GRESZE: Groupe d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1191-1197.
65. Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, Falchi A, Corleto V, Danieli R, Marongiu P, Pisu N, Madeddu G, Delle Fave G, Madeddu G. Somatostatin receptor scintigraphy with ¹¹¹In-pentetreotide in non-functioning gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Oncol* 2003;23:1687-1695.
66. Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, Falchi A, Danieli R, Marongiu P, Pisu N, Madeddu G, Delle Fave G, Madeddu G. Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastasis detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2003;44:359-368.

67. Chiti A, Briganti V, Fanti S, Monetti N, Masi R, Bombardieri E. Results and potential of somatostatin receptor imaging in gastroenteropancreatic tract tumours. *Q J Nucl Med* 2000;44:42-49.
68. Schillaci O, Corleto VD, Annibale B, Scopinaro F, Delle Fave G. Single photon emission computed tomography procedure improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in gastro-entero pancreatic tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31 Suppl 2:S186-189.
69. Schillaci O, Massa R, Scopinaro F. ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy in the detection of insulinomas: importance of SPECT imaging. *J Nucl Med* 2000;41:459-462.
70. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, Weber HC, Stewart CA, Jensen RT. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996;125:26-34.
71. Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, Ferguson WR, Laird JD, Crothers JG, McIlrath EM. Localization of neuroendocrine tumours with [¹¹¹In] DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *Qjm* 1998;91:295-301.
72. Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, van Graafeiland BJ, Monetti N, Bombardieri E. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1396-1403.
73. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Chew SL, Reznick R, Monson JP, Besser GM, Foley R, Britton KE, Grossman AB. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:895-902.
74. Eriksson B, Orlefors H, Oberg K, Sundin A, Bergstrom M, Langstrom B. Developments in PET for the detection of endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:311-324.
75. Kwekkeboom DJ, van Urk H, Pauw BK, Lamberts SW, Kooij PP, Hoogma RP, Krenning EP. Octreotide scintigraphy for the detection of paragangliomas. *J Nucl Med* 1993;34:873-878.
76. Liu S, Edwards DS, Barrett JA. ^{99m}Tc labeling of highly potent small peptides. *Bioconjug Chem* 1997;8:621-636.
77. Virgolini I, Leimer M, Handmaker H, Lastoria S, Bischof C, Muto P, Pangerl T, Gludovacz D, Peck-Radosavljevic M, Lister-James J, Hamilton G, Kaserer K, Valent P, Dean R. Somatostatin receptor subtype specificity and in vivo binding of a novel tumor tracer, ^{99m}Tc-P829. *Cancer Res* 1998;58:1850-1859.
78. Blum J, Handmaker H, Lister-James J, Rinne N. A multicenter trial with a somatostatin analog (^{99m}Tc depreotide) in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000;117:1232-1238.
79. Behe M, Maecke H. New somatostatin analogues labelled with technetium-^{99m} [abstract]. *Eur J Nucl Med* 1995;22:791.
80. Babich JW, Solomon H, Pike MC, Kroon D, Graham W, Abrams MJ, Tompkins RG, Rubin RH, Fischman AJ. Technetium-^{99m}-labeled hydrazino nicotinamide derivatized chemotactic peptide analogs for imaging focal sites of bacterial infection. *J Nucl Med* 1993;34:1964-1974.
81. Decristoforo C, Mather SJ. Technetium-^{99m} somatostatin analogues: effect of labelling methods and peptide sequence. *Eur J Nucl Med* 1999;26:869-876.

82. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W, Donnemiller E, Riccabona G, Moncayo R. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC: a new ^{99m}Tc -labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with ^{111}In -labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1318-1325.
83. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, Ulmer H, Watfah Rychlinski C, Mather SJ, Moncayo R. An intrapatient comparison of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC with ^{111}In -DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med* 2003;44:708-716.
84. Gabriel M, Muehllechner P, Decristoforo C, von Guggenberg E, Kendler D, Prommegger R, Profanter C, Moncayo R, Virgolini I. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero- pancreatic tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005;49:237-244.
85. Lewis JS, Lewis MR, Srinivasan A, Schmidt MA, Wang J, Anderson CJ. Comparison of four ^{64}Cu -labeled somatostatin analogues in vitro and in a tumor-bearing rat model: evaluation of new derivatives for positron emission tomography imaging and targeted radiotherapy. *J Med Chem* 1999;42:1341-1347.
86. Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Macke HR. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27:273-282.
87. de Jong M, Breeman WA, Bakker WH, Kooij PP, Bernard BF, Hofland LJ, Visser TJ, Srinivasan A, Schmidt MA, Erion JL, Bugaj JE, Macke HR, Krenning EP. Comparison of (^{111}In)-labeled somatostatin analogues for tumor scintigraphy and radionuclide therapy. *Cancer Res* 1998;58:437-441.
88. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Konijnenberg MW, Srinivasan A, Erion JL, Schmidt MA, Bugaj JL, de Jong M, Krenning EP. [^{177}Lu -DOTAOTyr3]octreotate: comparison with [^{111}In -DTPA]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1319-1325.
89. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, Esser JP, Kam BL, Krenning EP. Radiolabeled somatostatin analog [^{177}Lu -DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:2754-2762.
90. Decristoforo C, Maina T, Nock B, Gabriel M, Cordopatis P, Moncayo R. ^{99m}Tc -Demotate 1: first data in tumour patients-results of a pilot/phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1211-1219.
91. Gabriel M, Decristoforo C, Maina T, Nock B, vonGuggenberg E, Cordopatis P, Moncayo R. ^{99m}Tc -N4-[Tyr3]Octreotate Versus ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-[Tyr3]Octreotide: an intrapatient comparison of two novel Technetium- 99m labeled tracers for somatostatin receptor scintigraphy. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19:73-79.
92. Hubalewska-Dydejczyk A, Szybinski P, Fross-Baron K, Mikolajczak R, Huszno B, Sowa-Staszczak A. (^{99m}Tc)-EDDA/HYNIC-octreotate - a new radiotracer for detection and staging of NET: a case of metastatic duodenal carcinoid. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2005;8:155-156.
93. Hubalewska-Dydejczyk A, Fross-Baron K, Mikolajczak R, Maecke HR, Huszno B, Pach D, Sowa-Staszczak A, Janota B, Szybinski P, Kulig J. (^{99m}Tc)-EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging of carcinoid tumours: results of 3 years' experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1123-1133.

94. Ricke J, Klose KJ, Mignon M, Oberg K, Wiedenmann B. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol* 2001;37:8-17.
95. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, Reznik R, Grossman AB. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2004;151:15-27.
96. Ganim RB, Norton JA. Recent advances in carcinoid pathogenesis, diagnosis and management. *Surg Oncol* 2000;9:173-179.
97. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2271-2277.
98. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, Chaussade S, Legmann P. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:987-992.
99. Ćwikła J, Walecki J. Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynych trzustki z elementami leczenia radioizotopowego. *Przegl Gastroenterol* 2006;1:29-44.
100. Horton KM, Fishman EK. Multidetector-row computed tomography and 3-dimensional computed tomography imaging of small bowel neoplasms: current concept in diagnosis. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:106-116.
101. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, Ducreux M, Duvillard P, Elias D, Schlumberger M, Sigal R, Baudin E. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005;23:70-78.
102. Debray MP, Geoffroy O, Laissy JP, Lebtahi R, Silbermann-Hoffman O, Henry-Feugeas MC, Cadiot G, Mignon M, Schouman-Claeys E. Imaging appearances of metastases from neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Radiol* 2001;74:1065-1070.
103. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Reznik RH. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol* 2001;74:968-973.
104. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000;214:483-490.
105. Bader TR, Semelka RC, Chiu VC, Armao DM, Woosley JT. MRI of carcinoid tumors: spectrum of appearances in the gastrointestinal tract and liver. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:261-269.
106. Yoshida M, Tsukamoto Y, Niwa Y, Goto H, Hase S, Hayakawa T, Okamura S. Endoscopic assessment of invasion of colorectal tumors with a new high-frequency ultrasound probe. *Gastrointest Endosc* 1995;41:587-592.
107. Zimmer T, Ziegler K, Liehr RM, Stolzel U, Riecken EO, Wiedenmann B. Endosonography of neuroendocrine tumors of the stomach, duodenum, and pancreas. *Ann N Y Acad Sci* 1994;733:425-436.
108. Zimmer T, Scherubl H, Faiss S, Stolzel U, Riecken EO, Wiedenmann B. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000;62 Suppl 1:45-50.
109. van Tuyl SA, van Noorden JT, Timmer R, Stolk MF, Kuipers EJ, Taal BG. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006;64:66-72.

110. Jackson JE. Angiography and arterial stimulation venous sampling in the localization of pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:229-239.
111. Kuzin NM, Egorov AV, Kondrashin SA, Lotov AN, Kuznetsov NS, Majorova JB. Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of insulinomas. *World J Surg* 1998;22:593-597; discussion 597-598.
112. Machado MC, da Cunha JE, Jukemura J, Bacchella T, Penteadó S, Abdo EE, Machado MA, Herman P, Montagnini AL, Pinotti H. Insulinoma: diagnostic strategies and surgical treatment. A 22-year experience. *Hepatogastroenterology* 2001;48:854-858.
113. Norton JA. Intraoperative methods to stage and localize pancreatic and duodenal tumors. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 4:182-184.
114. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Macke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol* 2003;5:42-48.
115. Hofmann M, Maecke H, Borner R, Weckesser E, Schoffski P, Oei L, Schumacher J, Henze M, Heppeler A, Meyer J, Knapp H. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1751-1757.
116. Meisetschlagler G, Poethko T, Stahl A, Wolf I, Scheidhauer K, Schottelius M, Herz M, Wester HJ, Schwaiger M. Gluc-Lys([18F]FP)-TOCA PET in patients with SSTR-positive tumors: biodistribution and diagnostic evaluation compared with [111In]DTPA-octreotide. *J Nucl Med* 2006;47:566-573.
117. Orlefors H, Sundin A, Garske U, Juhlin C, Oberg K, Skogseid B, Langstrom B, Bergstrom M, Eriksson B. Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3392-3400.
118. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Dräger PM, Usadel KH, Hor G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:79-83.
119. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:479-491.
120. Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Tumeh SS, Begley MG, Linehan WM, Norton JA, Walther MM, Keiser HR, Neumann RD. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI. *J Nucl Med* 1993;34:173-179.
121. Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours. *Eur J Nucl Med* 1994;21:561-581.
122. Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Li ST, Goldstein DS. 6-[18F]fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2001;38:6-8.
123. Trampal C, Engler H, Juhlin C, Bergstrom M, Langstrom B. Pheochromocytomas: detection with 11C hydroxyephedrine PET. *Radiology* 2004;230:423-428.
124. Deftos LJ. Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev* 1991;12:181-187.

125. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *Eur J Clin Invest* 1998;28:431-440.
126. Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. *J Endocrinol* 2003;177:337-341.
127. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Seregni E, Bombardieri E. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999;86:858-865.
128. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, Claustrat B, Chayvialle JA, Penes MC, Sassolas G, Borson-Chazot F. Interest of Chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:644-652.
129. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2622-2628.
130. Giovanella L, Ceriani L. Serum chromogranin-alpha immunoradiometric assay in the diagnosis of pheochromocytoma. *Int J Biol Markers* 2002;17:130-134.
131. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, Bidart JM, Cailleux AF, Bonacci R, Ruffie P, Schlumberger M. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 1998;78:1102-1107.
132. Panzuto F, Severi C, Cannizzaro R, Falconi M, Angeletti S, Pasquali A, Corleto VD, Annibale B, Buonadonna A, Pederzoli P, Delle Fave G. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2004;27:6-11.
133. Meijer WG, Kema IP, Volmer M, Willemse PH, de Vries EG. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin Chem* 2000;46:1588-1596.
134. Frucht H, Howard JM, Slaff JI, Wank SA, McCarthy DM, Maton PN, Vinayek R, Gardner JD, Jensen RT. Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1989;111:713-722.
135. Seregni E, Ferrari L, Stivanello M, Dogliotti L. Laboratory tests for neuroendocrine tumours. *Q J Nucl Med* 2000;44:22-41.
136. Wocial B, Januszewicz W, Gryglas P, Januszewicz A, Feltynowski T, Lapinski M. [Evaluation of the usefulness for measuring catecholamines and their principle metabolites in the diagnosis of pheochromocytoma]. *Przegl Lek* 1997;54:793-798.
137. Bangard M, Behe M, Guhlke S, Otte R, Bender H, Maecke HR, Biersack HJ. Detection of somatostatin receptor-positive tumours using the new ^{99m}Tc-tricine-HYNIC-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients and comparison with ¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2000;27:628-637.
138. Kuwada SK. Carcinoid tumors. *Semin Gastrointest Dis* 2000;11:157-161.
139. Mulkeen A, Cha C. Gastric carcinoid. *Curr Opin Oncol* 2005;17:1-6.
140. Creutzfeldt W, Lamberts R. Is hypergastrinaemia dangerous to man? *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;180:179-191.
141. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors. *World J Surg* 1996;20:157-161.

142. Storch D, Behe M, Walter MA, Chen J, Powell P, Mikolajczak R, Macke HR. Evaluation of [^{99m}Tc/EDDA/HYNIC0]octreotide derivatives compared with [¹¹¹In-DOTA0,Tyr3, Thr8]octreotide and [¹¹¹In-DTPA0]octreotide: does tumor or pancreas uptake correlate with the rate of internalization? *J Nucl Med* 2005;46:1561-1569.
143. Schillaci O, Scopinaro F, Angeletti S, Tavolaro R, Danieli R, Annibale B, Gualdi G, Delle Fave G. SPECT improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in abdominal carcinoid tumors. *J Nucl Med* 1996;37:1452-1456.
144. Lebtahi R, Cadiot G, Marmuse JP, Vissuzaine C, Petegnief Y, Courillon-Mallet A, Cattan D, Mignon M, Le Guludec D. False-positive somatostatin receptor scintigraphy due to an accessory spleen. *J Nucl Med* 1997;38:1979-1981.
145. Joseph K, Stapp J, Reinecke J, Skamel HJ, Hoffken H, Benning R, Neuhaus C, Lenze H, Trautmann ME, Arnold R. [Receptor scintigraphy using ¹¹¹In-pentetreotide in endocrine gastroenteropancreatic tumors]. *Nuklearmedizin* 1993;32:299-305.
146. Jamar F, Fiasse R, Leners N, Pauwels S. Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management. *J Nucl Med* 1995;36:542-549.
147. Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, Canzonieri V, Borsatti E, Ruffo R, De Apollonia L. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. *Ann Oncol* 2003;14:1135-1141.
148. Ellison EC, Schirmer WJ, Olsen JO, Pozderac RV, Hinkle G, Hill T, O'Dorizio TM, O'Dorizio MS. Localization of Neuroendocrine Tumors Using Somatostatin Receptor Imaging With Indium-111-Pentetreotide (OctreoScan). *Cancer Control* 1997;4:35-39.
149. Raderer M, Kurtaran A, Leimer M, Angelberger P, Niederle B, Vierhapper H, Vorbeck F, Hejna MH, Scheithauer W, Pidlich J, Virgolini I. Value of peptide receptor scintigraphy using (¹²³I)-vasoactive intestinal peptide and (¹¹¹In)-DTPA-D-Phe1-octreotide in 194 carcinoid patients: Vienna University Experience, 1993 to 1998. *J Clin Oncol* 2000;18:1331-1336.
150. Gibril F, Reynolds JC, Lubensky IA, Roy PK, Peghini PL, Doppman JL, Jensen RT. Ability of somatostatin receptor scintigraphy to identify patients with gastric carcinoids: a prospective study. *J Nucl Med* 2000;41:1646-1656.
151. Signore A, Procaccini E, Chianelli M, Salerno G, Iozzo P, Annovazzi A, Leonetti F, Tamburrano G, Ronga G. SPECT imaging with ¹¹¹In-octreotide for the localization of pancreatic insulinoma. *Q J Nucl Med* 1995;39(4 Suppl 1):111-112.
152. Sugimoto E, Lorelius LE, Eriksson B, Oberg K. Midgut carcinoid tumours. CT appearance. *Acta Radiol* 1995;36:367-371.
153. Saga T, Shimatsu A, Koizumi K, Ichikawa T, Yamamoto K, Noguchi S, Doi R, Ishibashi M, Machinami R, Nakamura K, Sakahara H, Endo K. Morphological imaging in the localization of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors found by somatostatin receptor scintigraphy. *Acta Radiol* 2005;46:227-232.
154. Maglinte DD, Bender GN, Heitkamp DE, Lappas JC, Kelvin FM. Multidetector-row helical CT enteroclysis. *Radiol Clin North Am* 2003;41:249-262.
155. Pilleul F, Penigaud M, Milot L, Saurin JC, Chayvialle JA, Valette PJ. Possible Small- Bowel Neoplasms: Contrast-enhanced and Water-enhanced Multidetector CT Enteroclysis. *Radiology* 2006;241:796-801.
156. Chirletti P, Caronna R, Tamburrano G, Mellozzi M, Bonifacino A, Catalano C, Sammartino P, Stipa V. Topographic diagnosis and surgical treatment of insulinoma. *Chir Ital* 2000;52:11-16.

157. Sheth S, Hruban RK, Fishman EK. Helical CT of islet cell tumors of the pancreas: typical and atypical manifestations. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:725-730.
158. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, Baron RL, Haradome H, Kawamori Y, Nawano S, Araki T. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* 2000;216:163-171.
159. Horton KM, Hruban RH, Yeo C, Fishman EK. Multi-detector row CT of pancreatic islet cell tumors. *Radiographics* 2006;26:453-464.
160. Dimitroulopoulos D, Xynopoulos D, Tsamakidis K, Paraskevas E, Zisimopoulos A, Andriotis E, Fotopoulou E, Kontis M, Paraskevas I. Scintigraphic detection of carcinoid tumors with a cost effectiveness analysis. *World J Gastroenterol* 2004;10:3628-3633.
161. Kisker O, Weinel RJ, Geks J, Zacara F, Joseph K, Rothmund M. Value of somatostatin receptor scintigraphy for preoperative localization of carcinoids. *World J Surg* 1996;20:162-167.
162. Kisker O, Bartsch D, Weinel RJ, Joseph K, Welcke UH, Zaraca F, Rothmund M. The value of somatostatin-receptor scintigraphy in newly diagnosed endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Am Coll Surg* 1997;184:487-492.
163. Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, Pavlatos S, Tseleni-Balafouta S, Giannatou E, Mallas E, Safioleas M. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. *Hepatogastroenterology* 2005;52:731-741.
164. Kisker O, Bastian D, Frank M, Rothmund M. [Diagnostic localization of insulinoma. Experiences with 25 patients with solitary tumors]. *Med Klin (Munich)* 1996;91:349-354.
165. Fendrich V, Bartsch DK, Langer P, Zielke A, Rothmund M. [Diagnosis and surgical treatment of insulinoma--experiences in 40 cases]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:941-946.
166. Zimmer T, Stolzel U, Bader M, Koppenhagen K, Hamm B, Buhr H, Riecken EO, Wiedenmann B. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut* 1996;39:562-568.
167. Owecki M, Czepczyrinski R, Biczysko M, Stawny B, Drews M, Sowinski J. [Usefulness of scintigraphy with somatostatin analogues in the imaging of insulinoma of the pancreas]. *Pol Merkur Lekarski* 2006;20:77-80.
168. Cwikla JB, Buscombe JR, Caplin ME, Watkinson AF, Walecki J, Gorczyca-Wisniewska E, Hilson AJ. Diagnostic imaging of carcinoid metastases to the abdomen and pelvis. *Med Sci Monit* 2004;10 Suppl 3:9-16.
169. Cwikla JB, Buscombe JR, Mielcarek WA, Caplin ME, Watkinson AJ, Hilson AJ. 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.
170. Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK, Wahl RL. Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. *Abdom Imaging* 2004;29:696-702.
171. Dalm VA, van Hagen PM, Krenning EP. The role of octreotide scintigraphy in rheumatoid arthritis and sarcoidosis. *Q J Nucl Med* 2003;47:270-278.
172. Vanhagen PM, Krenning EP, Reubi JC, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Mulder AH, Laissue I, Hoogstede HC, Lamberts SW. Somatostatin analogue scintigraphy in granulomatous diseases. *Eur J Nucl Med* 1994;21:497-502.
173. Termanini B, Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC, Stewart CA, Sutliff VE, Venzon DJ, Jensen RT. Distinguishing small hepatic hemangiomas from vascular

- liver metastases in gastrinoma: use of a somatostatin-receptor scintigraphic agent. *Radiology* 1997;202:151-158.
174. d'Amico A, Szczucka K, Borys D, Gorczewski K, Steinhof K. SPECT-CT fusion: a new diagnostic tool for endocrinology. *Endokrynol Pol* 2006;57 Suppl A:71-74.
 175. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Engel A, Rubinstein R, Sachs J, Bocher M, Agranovicz S, Chisin R, Israel O. SPECT/CT hybrid imaging with ¹¹¹In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:565-573.
 176. d'Herbomez M, Gouze V, Huglo D, Nocaudie M, Pattou F, Proye C, Wemeau JL, Marchandise X. Chromogranin A assay and (131)I-MIBG scintigraphy for diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 2001;42:993-997.
 177. Cotesta D, Caliumi C, Alo P, Petramala L, Reale MG, Masciangelo R, Signore A, Cianci R, D'Erasmo E, Letizia C. High plasma levels of human chromogranin A and adrenomedullin in patients with pheochromocytoma. *Tumori* 2005;91:53-58.
 178. Kalkner KM, Janson ET, Nilsson S, Carlsson S, Oberg K, Westlin JE. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors: comparison between radioligand uptake and tumor markers. *Cancer Res* 1995;55(23Suppl):5801s-5804s.
 179. Dorr U, Rath U, Sautter-Bihl ML, Guzman G, Bach D, Adrian HJ, Bihl H. Improved visualization of carcinoid liver metastases by indium-111 pentetreotide scintigraphy following treatment with cold somatostatin analogue. *Eur J Nucl Med* 1993;20:431-433.