

Jarosław B. Ćwikła⁵, Leszek Królicki², John R. Buscombe³, Jerzy Walecki¹¹Zakład Diagnostyki Radiologicznej i Obrazowej, CMKP w Warszawie²Zakład Medycyny Nuklearnej Akademii Medycznej w Warszawie³Zakład Medycyny Nuklearnej, *Royal Free Hospital* w Londynie

Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynnych

Diagnostic imaging of neuroendocrine tumours

Adres do korespondencji:

dr med. Jarosław B. Ćwikła
Zakład Diagnostyki Radiologicznej
i Obrazowej, CMKP w Warszawie
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa
tel./faks: (022) 508 13 30
e-mail: jaroslaw.cwikla@cskmswia.pl

STRESZCZENIE

Guzy neuroendokrynnne (NET) stanowią heterogenną grupę nowotworów posiadających mechanizmy gromadzenia prekursorów amin biogennych oraz ekspresję specyficznych białek receptorowych na swojej błonie komórkowej, które pomagają w lokalizacji oraz w leczeniu. Guzy typu NET różnią się między sobą substancjami wydzielanymi przez komórki, obecnością czynności hormonalnej lub jej brakiem, objawami klinicznymi, cechami histopatologicznymi oraz rokowaniem.

Pochodzą one z gruczołów wydzielania wewnętrznego (przysadka, przytarczyce, rdzeń nadnercza) oraz dodatkowo z komórek rozlanego systemu endokrynnego o lokalizacji w ścianie przewodu pokarmowego, trzustce, tarczycy, grasicy czy w oskrzelach. Guzy NET o pochodzeniu GEP-NET stanowią większość tego typu guzów (> 70% wszystkich NET).

Badania obrazowe i ocena swoistych markerów guzów NET umożliwiają identyfikację i ocenę stadium zaawansowania tych rzadkich nowotworów, a ponadto mają wartość prognostyczną. Najbardziej uniwersalną techniką obrazową wykorzystywaną w badaniu NET jest SRS. Innych badań obrazowych, takich jak spiralna wielorzędowa CT, MRI, endoskopowe oraz śródoperacyjne badanie USG, używa się do precyzyjnej anatomicznej lokalizacji zmian patologicznych. Kolejnym badaniem czynnościowym wykorzystywanym w diagnostyce NET jest scyntygrafia MIBG (metajodobenzylguanidyna). Badanie to pozwala identyfikować przede wszystkim guz chromochłonny oraz MTC. W postaciach złośliwych guza chromochłonnego oraz raka rdzeniastego tarczycy znaczenie ma również badanie SRS. Bardzo ważnym aspektem wykorzystania technik obrazowych (zwłaszcza CT, SRS i MRI) jest ocena odpowiedzi na leczenie.

Coraz większe znaczenie kliniczne w lokalizacji guzów NET ma badanie PET z użyciem nowych ligandów receptorowych wyznakowanych ⁶⁸Ga. Wykorzystanie standardowego FDG PET stosuje się w guzach NET o wysokiej złośliwości.

Słowa kluczowe: guzy neuroendokrynnne, badania obrazowe: SRS, CT, MRI, endoUSG, MIBG, PET

ABSTRACT

Neuroendocrine tumours (NET) consists of a heterogeneous group of neoplasms, that are able to express cell membrane neuroamine uptake mechanisms and/or specific receptors, such as somatostatin receptors, which can be used in the localization and treatment of these tumours. Conventionally NETs may present with a wide variety of functional or nonfunctional endocrine syndromes and may be familial and have other associated tumors, also they have different histology pattern and prognosis. They originate from endocrine glands such as the pituitary, the parathyroids, and the (neuroendocrine) adrenal, as well as endocrine islets within glandular tissue (thyroid or pancreatic) and cells dispersed between exocrine cells, such as endocrine cells of the digestive system (gastroenteropancreatic GEP-NET) and respiratory tracts. GEP-NET are the most common including more than 70% of all NETs.

Imaging modalities and assessment of specific tumor markers offers high sensitivity in establishing the diagnosis and can also have prognostic significance. Most important single imaging technique in terms of initial identification and staging of GEP-NET seems to be somatostatin receptor scintigraphy (SRS). Other investigations like helical computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), endoscopic and/or peri-operative ultrasonography are used for the precise localization of NET.

Another one functional approach include MIBG (meta-iodobenzylguanidine scintigraphy). This technique is sensitive in the identification of chromaffin cell tumours pheochromocytoma, and also medullary thyroid carcinoma (MTC), although SRS seems to be very useful in the localization of malignant chromaffin cell tumours and MTC as well. The further localization and monitoring of the response to treatment CT, SRS and MRI are used with high diagnostic accuracy.

More recently, positron emission tomography (PET) scanning is being increasingly used for the localization of NETs, due to develop new PET tracers (^{68}Ga), the standard one FDG PET is currently used in groups of high malignant NET.

Key words: neuroendocrine tumours, imaging: SRS, CT, MRI, endoUSG, MIBG, PET

Wstęp

Guzy neuroendokrynne (NET, *neuroendocrine tumours*) stanowią heterogenną grupę nowotworów różniących się między sobą substancjami wydzielanymi przez komórki, obecnością czynności hormonalnej lub jej brakiem, objawami klinicznymi, cechami histopatologicznymi oraz rokowaniem [1, 2]. Do połowy lat 90. XX wieku używano różnych synonimów do określenia tych nowotworów, między innymi rakowiak (*carcinoid*), APUD-oma, wyspiak (*islet cell tumor*) lub guz z komórek Kulchitskiego [1–3]. W 2000 roku grupa patologów europejskich zaproponowała dla guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego jednolitą klasyfikację według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), wprowadzając jedną nazwę: GEP-NET (*gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*). Klasyfikacja ta dzieli guzy neuroendokrynne układu pokarmowego na 4 grupy: guzy neuroendokrynne dobrze zróżnicowane (NEW, *neuroendocrine tumour well differentiated*, WHO typ I); raki neuroendokrynne o niskiej złośliwości — dobrze zróżnicowane (NECLM, *neuroendocrine carcinoma low malignancy*, WHO typ II); raki neuroendokrynne o wysokiej złośliwości — słabo zróżnicowane (NECHM, *neuroendocrine carcinoma high malignancy*, WHO typ III); raki mieszane gruczołowo-endokrynne, w których dominuje komponent endokryny [4].

Obecna klasyfikacja guzów neuroendokrynnych uwzględnia podział na guzy sekrecyjne, czyli wydzielające substancje czynne, takie jak hormony, aminy biogenne i inne aktywne metabolity, oraz guzy niesekrecyjne nieposiadające takich właściwości. Kolejną przydatną klinicznie klasyfikacją dotyczy lokalizacji pierwotnej guza z tradycyjnym podziałem na przedni, środkowy i tylny odcinek przjelita (*foregut, midgut, hindgut*). Kluczowym elementem jest różnicowanie poszczególnych typów guzów. Ze względu na dość podobny obraz histologiczny komórek guzów neuroendokrynnych elementem różnicującym, który

wpływa na dalsze postępowanie, jest lokalizacja ogniska pierwotnego [1–3, 5, 6].

Z uwagi na właściwości tego typu guzów w diagnostyce obrazowej metody anatomiczne i czynnościowe standardowo stosuje się łącznie, ponieważ pojedyncza technika badania ma niewystarczającą czułość i swoistość [1, 3, 5–11]. Dobra jakość badań obrazowych jest kluczowym elementem w ustaleniu punktu wyjścia nowotworu oraz oceny jego stadium zaawansowania. Ma to podstawowe znaczenie w ustalaniu postępowania chirurgicznego i śledzeniu odpowiedzi na zastosowaną terapię oraz dodatkowo ma znaczenie rokownicze [5, 6].

Do najczęściej stosowanych technik diagnostyki obrazowej zalicza się badania anatomiczne, takie jak: ultrasonografia (USG), spiralna tomografia komputerowa (CT, *computed tomography*), rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) i endoskopowa ultrasonografia (EUS, *endoscopic ultrasonography*). Kolejno wykorzystuje się techniki czynnościowe, badania scyntygraficzne (radioizotopowe), najczęściej z użyciem analogów somatostatyny (scyntygrafia receptorów somatostatynowych [SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*] znakowanych ^{111}In czy $^{99\text{m}}\text{Tc}$ oraz w mniejszym stopniu badania z użyciem analogu amin biogennych znakowanych ^{123}I lub ^{131}I MIBG (metajodobenzylguanidyna) [1, 3, 5–18]. Czułość badań radioizotopowych w diagnostyce guzów NET wynosi 65–100% w zależności od wybranej grupy guzów i często identyfikuje zmiany nieobjęte obrazowaniem anatomicznym, co przyczynia się do ustalenia właściwego stopnia zaawansowania nowotworu [1, 3, 5, 6, 9, 13–15].

Obecnie powszechnie wykorzystywanymi morfologicznymi badaniami tomograficznymi w detekcji ogniska pierwotnego oraz w ocenie rozległości nowotworu są: wielorzędowa spiralna CT oraz MRI [1, 5–8, 11–17]. Obydwa badania mają podobną czułość w detekcji guza. Przyjmuje się, że CT charakteryzuje się nieco lepszą czułością w identyfikacji zmiany pierwotnej

w obrębie jamy brzusznej, natomiast MRI jest metodą lepszą w ocenie ognisk w wątrobie ze względu na dokładną możliwość charakterystyki zmian patologicznych [15].

Stały intensywny rozwój technik obrazowych z wykorzystaniem systemów wielorzędowych w CT oraz środków kontrastowych i nowych sekwencji w MRI wciąż stwarza nowe możliwości diagnostyczne [16, 17]. W ocenie obecności nowotworu i stadium jego zaawansowania wydaje się, że prawdopodobnie najbardziej przydatną pojedynczą metodą jest badanie scyntygraficzne z wykorzystaniem znakowanych ligandów receptora somatostatynowego [1, 3, 5, 6, 9–11]. Obecnie uważa się, że badanie SRS przy klinicznym podejrzeniu obecności guza neuroendokrynnego powinno być jednym z pierwszych badań obrazowych, które wykonuje się u pacjenta [3, 5, 6, 15].

Guzy o typie NET mają z reguły nadekspresję receptorów somatostatynowych, zwłaszcza typu 2 (sst2). Aktywacja receptora przez jego ligandy, jak na przykład natywna somatostatyna czy liczne znane syntetyczne analogi somatostatyny, działają hamująco na wiele procesów trawiennych, motorykę jelitową oraz wpływają na komórki guza. Znalazło to zastosowanie w terapii objawowej u chorych z guzami sekrecyjnymi (wydzielającymi hormony oraz inne substancje czynne), między innymi u pacjentów z zespołem rakowiaka. Działanie hamujące proliferację komórek guza syntetycznych analogów somatostatyny jest gorzej udokumentowane [1, 3, 5, 6, 19]. Dzięki obecności różnych typów transbłonowych receptorów peptydowych w zmianach pierwotnych oraz przerzutach, a ponadto poprzez obecność mechanizmu transbłonowego wychwytu amin biogennych guzy o typie NET można diagnozować oraz w dalszej kolejności leczyć za pomocą znakowanych radioizotopowo ligandów [19–27].

Badania anatomiczne

Badanie USG

Standardowe badanie USG jamy brzusznej w warunkach polskich stanowi pierwszoplanową technikę obrazowania z uwagi na powszechność i szeroką dostępność do tego typu badania. Jest ono najczęściej pierwszym badaniem diagnostyki obrazowej w kierunku oceny obecności i stadium zaawansowania guza NET. Przy pojedynczych zmianach w obrębie trzustki czy jelit za pomocą konwencjonalnego badania USG można wykryć nawet stosunkowo małą zmianę pierwotną, zależy to jednak od warunków anatomicznych i doświadczenia badającego, co najczęściej stanowi czynnik ograniczający czułość tego badania [5, 6, 11, 15].

Guzy NET o pochodzeniu z układu pokarmowego w USG widoczne są najczęściej jako mało charakterystyczne

struktury guzowate, zwykle o obniżonej echogeniczności. Powyższy obraz jest widoczny w przebiegu wielu innych guzów i nie ma swoistego charakteru. Diagnostyka sonograficzna często jest badaniem wstępnym w poszukiwaniu guzów endokrynnych trzustki. Najczęściej spotykanym guzem tego typu jest NETWD (WHO typ I) o typie *insulinoma*, wykrywany za pomocą USG z czułością wynoszącą 25–70% [1, 5, 6, 15]. Drugi co do częstości występowania sekrecyjny guz trzustki to *gastrinoma* (NETWD, WHO typ Ib lub NECLM, WHO typ II) wykrywany w badaniu USG tylko w 30% przypadków. Guzy niesekrecyjne trzustki stanowią kolejną dominującą grupę co do częstości występowania [2, 4–6]. Ze względu na brak klinicznych symptomów choroby lub bardzo niecharakterystyczne drobne dolegliwości dyspeptyczne, guzy te zwykle rozpoznaje się późno i wówczas mogą one osiągać dość duże wymiary [4–6]. Przy rozpoznaniu i weryfikacji histologicznej z reguły klasyfikuje się je do grupy NECLM (WHO typ II), rzadziej NECHM (WHO typ III). Inne sekrecyjne guzy NET (NETWD oraz NECLM), bardzo rzadko spotykane, to: *glukagonoma*, *VIP-oma*, *somatostatynoma*, *ACTH-oma* i inne [5, 6].

Czułość badania USG bezpośrednio wiąże się z wielkością zmiany pierwotnej i obecnością zmian przerzutowych. Należy jednak podkreślić, że zdecydowana większość guzów, na przykład o typie *insulinoma*, to guzy małe o wielkości poniżej 10 mm. Kolejną trudność mogą stanowić guzy wieloogniskowe z obecnością licznych drobnych zmian, rozsianych w mięszu trzustki. Ogniska takie są zwykle mniejsze niż 10 mm, a zdolność rozdzielcza obecnie stosowanych urządzeń, z dynamicznym skupieniem wiązki i wykorzystaniem szerokopasmowych przetworników, może być niewystarczająca do ich wizualizacji. Dodatkowo w przypadku guzów o typie *gastrinoma* położenie guza może być pozatrzustkowe i obejmować styczny do głowy trzustki odcinek proksymalny dwunastnicy, poza tym guzy te najczęściej są położone podsurowicóvkowo, co zwykle utrudnia lokalizację, nawet w badaniach endoskopowych [1, 5, 6, 15]. Należy jednak zaznaczyć, że w wybranych przypadkach drobne patologiczne zmiany ogniskowe poniżej 10 mm w okolicach żołądkowo-trzustkowo-dwunastniczych mogą być dobrze widoczne w standardowym badaniu USG. Dotyczy to szczególnie dystalnych części trzonu oraz ogona trzustki, gdzie czułość detekcji ogniska w EUS nie jest tak wysoka jak w przypadku ognisk w głowie czy trzonie trzustki [1, 5, 6, 15].

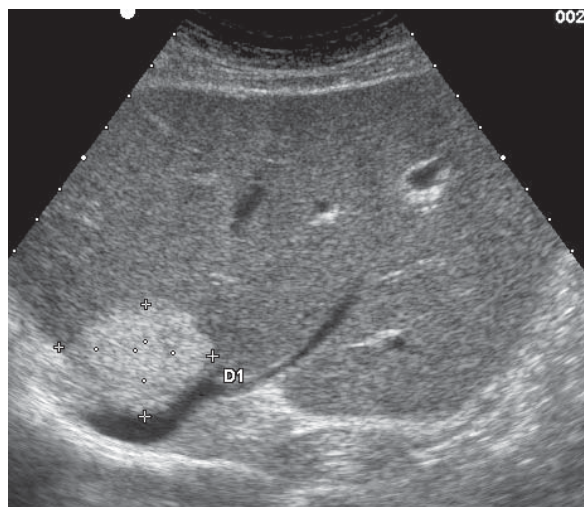
Guzy o typie NET charakteryzują się bogatym patologicznym unaczynieniem, wykorzystanie techniki doplerowskiej wydaje się celowe w każdym przypadku analizy sonograficznej guzów o typie NET. Kolejnym krokiem w poprawie czułości badania USG może być wykorzystanie ultrasonograficznych środków kontrastowych, wymaga to jednak dalszych intensywnych badań [15].

Następna grupa guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego obejmuje guzy żołądka i jelit wraz z wyrostkiem robaczkowym. Guzy tego typu mogą mieć różnorodny stopień zróżnicowania histologicznego od zmian o typie NETWD (WHO typ I), poprzez NECLM (WHO typ II), po NECHM (WHO typ III).

Najczęściej spotykanym guzem jest NECLM (o typie rakowiaka) wychodzący z odcinka środkowego prajelita. Guzy te zwykle osiągają wymiary od kilku mm do kilku cm, przy czym obecność przerzutów nie jest liniowo skorelowana z wielkością zmiany pierwotnej. W przypadku guzów jelitowych NECHM (WHO typ III) rozmiary takiego guza mogą być bardzo duże, nawet ponad 5 cm, ponadto progresja jego wzrostu jest zwykle bardzo szybka, z tworzeniem przerzutów do węzłów chłonnych oraz wątroby, dlatego kliniczna i obrazowa obserwacja chorego powinna być częsta (zwykle co 3 miesiące, nawet w stabilnym okresie choroby).

Echogeniczność i echostruktura trzustkowych oraz jelitowych guzów NET jest różnorodna, w guzie mogą się znajdować obszary bezechowe (płynowe), częściej w guzach trzustki, oraz zwapnienia, które są charakterystyczne zarówno dla guzów jelitowych, jak i dla guzów trzustki. Guzy jelitowe często są położone w krezce i mogą drażnić w kierunku korzenia krezki. Guzy trzustki o typie NECLM (WHO typ II) położone w okolicach głowy mogą schodzić poniżej wyrostka haczykowatego, bez znaczącego upośledzenia drożności przewodu pokarmowego. Guzy rosnące w obrębie głowy trzustki najczęściej nie powodują znaczącego poszerzenia przewodu Wirsunga oraz upośledzenia odpływu żółci, co może być elementem różnicującym od częściej spotykanego raka trzustki; wyjątkiem mogą być guzy NECHM (WHO typ III), których charakter wzrostu może bardziej przypominać raka przewodowego trzustki niż guza neuroendokrynnego [1, 15]. Kolejnym dość charakterystycznym obrazem sonograficznym w przypadku zaawansowanych guzów NET trzustki jest bezobjawowa zakrzepica żyły śledzionowej i, w mniejszym procencie przypadków, zakrzepica żyły wrotnej, z następowym bezobjawowym rozwojem krążenia obocznego.

Najbardziej charakterystyczną cechą zaawansowanych guzów NET jest obecność zmian ogniskowych w wątrobie. Ich liczba i wielkość jest różnorodna, a większość zmian ogniskowych w wątrobie pochodzących z guzów o typie NECLM jest hiperechogeniczna i bardzo często może imitować naczyniaka lub mnogie naczyniaki (ryc. 1). Obecność oraz progresję w czasie ognisk w wątrobie należy zweryfikować w innych badaniach obrazowych lub w biopsji gruboigłowej. Takie postępowanie w większości przypadków rozstrzyga wątpliwości diagnostyczne. Charakterystyka sono-

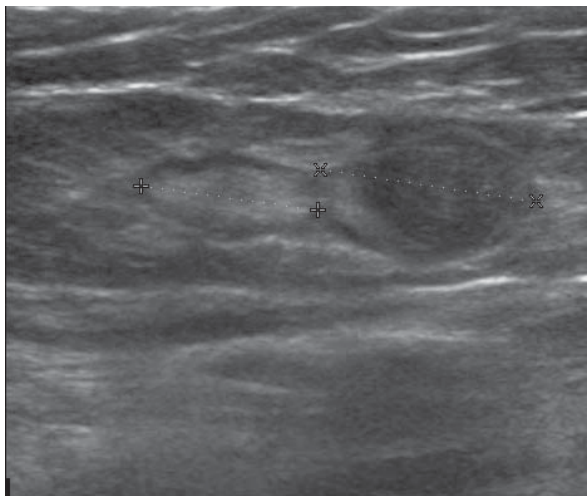


Rycina 1. Standardowe badanie USG jamy brzusznej. Chory w wieku 54 lat z rakiem neuroendokrynnym o niskiej złośliwości (NECLM) wyrostka robaczkowego (WHO typ II, rakowiak odcinka środkowego prajelita, z klinicznymi objawami „zespołu rakowiaka”). Widoczna hiperechogeniczna zmiana przerzutowa w wątrobie imitująca naczyniaka

Figure 1. Standard ultrasound examination (US) of the abdomen, in 54 year old male with NECLM appendiceal carcinoma (WHO type II, midgut carcinoid, clinically „carcinoid syndrome”). Hyperechogenic focal tumour lesion within liver, looks like haemangioma, often a sources of wrong interpretation

graficzna ognisk tego typu w wątrobie jest częstą przyczyną błędów i nieprawidłowej oceny stadium zaawansowania nowotworu. Przy kolejnych badaniach kontrolnych guzów o typie NETWD, określonych histologicznie jako niezdeterminowane w momencie diagnozy (WHO typ Ib), uwidocznienie zmian ogniskowych w wątrobie i/lub przerzutów do węzłów chłonnych wskazuje na konwersję do NECLM lub, znacznie rzadziej, do NECHM. Należy podkreślić, że w przypadku guzów NET obecność pojedynczych lub mnogich zmian przerzutowych w wątrobie najczęściej wykrywa się właśnie w rutynowym badaniu USG jamy brzusznej [1, 3, 5, 6, 15].

Kolejnym cennym uzupełnieniem USG jest diagnostyka zmienionych węzłów chłonnych. W badaniach obrazowych CT oraz MRI często nie można zdefiniować zajęcia węzłów chłonnych o wymiarach poniżej 10 mm (wartość graniczna zajęcia węzłów chłonnych przez proces nowotworowy, oceniona w badaniu CT/MRI). Badania scyntygraficzne zazwyczaj są trudne do interpretacji bez odnośników anatomicznych. W takim przypadku wydaje się, że przy odpowiednich warunkach anatomicznych pacjenta możliwa jest ocena zmienionych nowotworowo węzłów chłonnych, których wymiar jest mniejszy niż wymiary przyjęte w CT/MRI jako patolo-



Rycina 2. Standardowe badanie USG (6–12 MHz) tkanek powierzchniowych prawej pachwiny. Chory w wieku 42 lat, z widocznymi węzłami chłonnymi w SRS. Potwierdzony patologicznie jako przerzut guza trzonu trzustki NETCLM (WHO typ II), niesekrecyjny. W obrazie widoczne 2 węzły chłonne, z których jeden zmieniony przerzutowo z widoczną zaburzoną echostrukturą

Figure 2. Standard ultrasound examination (US) (6–12 MHz), superficial tissue of right groin, in a 42 year old male with radiotracer uptake with in right groin seen in the somatostatin receptor scintigraphy (SRS). Histology confirmed metastatic involvement of the right groin from pancreatic body NET tumour, non-secretor (NECLM, WHO type II). Two lymph nodes, with single tumour deposits seen within one of them

gia (ryc. 2). W ocenie zajęcia węzłów chłonnych pomocna jest technika dopplerowska z uwidocznieniem wzmożonego patologicznego przepływu.

Należy zaznaczyć, że mimo znaczącego postępu technologicznego dotyczącego sprzętu USG, z wykorzystaniem między innymi techniki dopplerowskiej, badanie to ma niewystarczającą czułość, zwłaszcza w detekcji drobnych zmian pierwotnych w trzustce oraz praktycznie większości zmian w jelitach (*foregut* i *midgut*). W wybranych przypadkach badanie to jednak może pomóc, na przykład w ocenie zajęcia lokalnych i regionalnych węzłów chłonnych, co ma kliniczne znaczenie w określeniu stopnia zaawansowania nowotworu.

Na podstawie dostępnych danych wydaje się, że optymalną metodą do obrazowania guzów NET trzustki, szczególnie w zmianach NETWD (WHO typ Ia i Ib), jest endoskopowe badanie USG (EUS), które jest metodą z wyboru [1, 5, 6, 15, 18]. Ponadto należy podkreślić, że ze względu na częste trudności obrazowe (warunki anatomiczne badania) oraz małą standaryzację badań USG za każdym razem przed leczeniem ocena stopnia zaawansowania nowotworu powinna być uzupełniona badaniem scyntygraficznym SRS oraz spiralną CT [1, 5, 6, 15].

Endoskopowe badanie USG — EUS

Wykorzystanie przetworników szerokopasmowych o wysokiej częstotliwości (5–10 MHz), nowe metody obróbki danych oraz wykorzystanie techniki dopplerowskiej stanowią o bardzo dużej wartości EUS w detekcji guzów trzustki [18, 28, 29]. Zdolność rozdzielcza obecnie używanego sprzętu umożliwia detekcję zmian o wymiarach nawet 5 mm. Czułość badania EUS w detekcji NETWD o typie *insulinoma* waha się przedziale 80–93% w przypadku guzów zlokalizowanych w głowie i w trzonie, przy czym w aktualnych opracowaniach rejestruje się czułość wynoszącą ponad 90% [30]. Znacznie niższa jest ona w przypadku guzów położonych obwodowo w ogonie trzustki, gdzie czułość spada i wynosi 75–80%. Guzy trzustki w badaniu EUS są dobrze odgraniczone, hipoechogeniczne i dość homogenne [1, 15, 18, 28–30]. W przypadku guzów o typie NETWD (WHO typ Ia i Ib), zarówno sekrecyjnych, jak i niesekrecyjnych, technika ta jest optymalna ze względu na praktycznie nieinwazyjny charakter badania, bardzo wysoką czułość i swoistość. Obecnie badanie to wyparło angiografię guzów sekrecyjnych trzustki [1, 5, 6, 30].

Należy zaznaczyć, że w przypadku guzów położonych w bezpośrednim sąsiedztwie trzustki, na przykład w obrębie dwunastnicy, w przebiegu wieloogniskowego guza o typie *gastrinoma* (NETWD lub NECLM) czułość EUS spada do 50% [1, 5, 15]. Dodatkowo badanie tego typu jest zawodne w ocenie stadium zaawansowania guzów NECLM czy NECHM. W celu potwierdzenia obecności zmian przerzutowych wymagane są techniki anatomicznego obrazowania tomograficznego (CT i MRI) oraz badania czynnościowe (głównie SRS) [1, 5, 6, 13–15].

Poza tym badanie EUS jest standardem w przypadku guzów pochodzących z odcinka tylnego prajelita (*hindgut*), a zdecydowana większość guzów o tej lokalizacji to NETWD (WHO typ Ia, rakowiak odbytnicy). Guzy te są drobne i położone powierzchownie, bez obecnych przerzutów odległych (wg klasyfikacji TNM — T1). Znaczenie badania USG polega na ocenie rozległości potencjalnego nacieku przekraczającego błonę podśluzową i naciekającą błonę mięśniową (TNM — T2) czy surowicówkę (TNM — T3). Dodatkowo ma ono znaczenie w ocenie infiltracji sąsiednich struktur w przypadku zaawansowanym (TNM — T4) [1, 5, 6, 15].

Śródoperacyjne badanie USG

Badanie śródoperacyjne USG ma podobną czułość jak EUS w detekcji drobnych zmian w trzustce, zwłaszcza w poszukiwaniu łagodnych guzów o typie *insulinoma* (NETWD, WHO typ I) [1, 5, 6, 15, 31, 32]. Czułość badania w połączeniu z chirurgiczną śródoperacyjną oceną palpacyjną wynosi do 97% [1, 15, 31]. Dodatkową za-

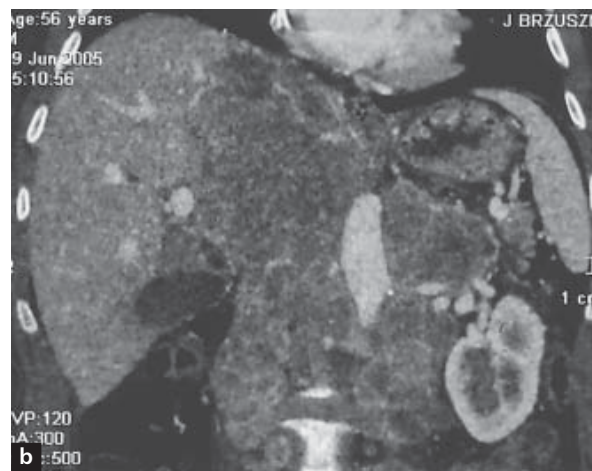
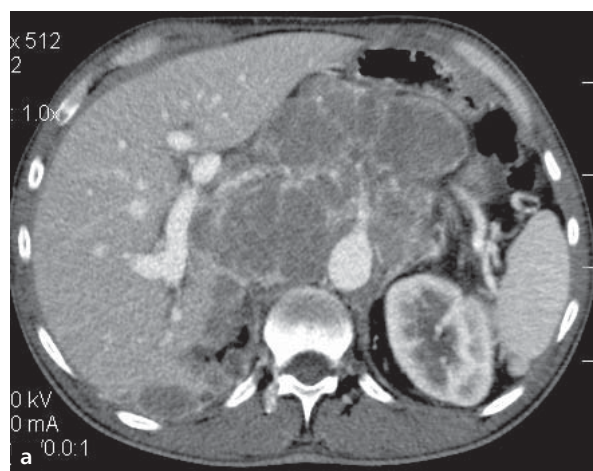
letą może być ocena zmian w wątrobie w przypadku drobnych ognisk położonych pozatrzustkowo. W wypadku *gastrinoma* czułość badania w obrębie trzustki jest prawie 100-procentowa, natomiast przy położeniu pozatrzustkowym czułość spada do 58% [1, 5, 6, 15]. Badanie śródoperacyjne USG wykorzystuje się również klinicznie w ocenie trzustki w przypadku guzów wielogniskowych u chorych z zespołem MEN-1 (*multiple endocrine neoplasia type 1*) czy z VHL (choroba Von Hippel-Lindau), gdzie rozległość zabiegu operacyjnego resekcji trzustki ustala się na podstawie detekcji zmian w badaniu śródoperacyjnym USG [5, 6, 15].

Tomograficzne badania anatomiczne

Tomografia komputerowa

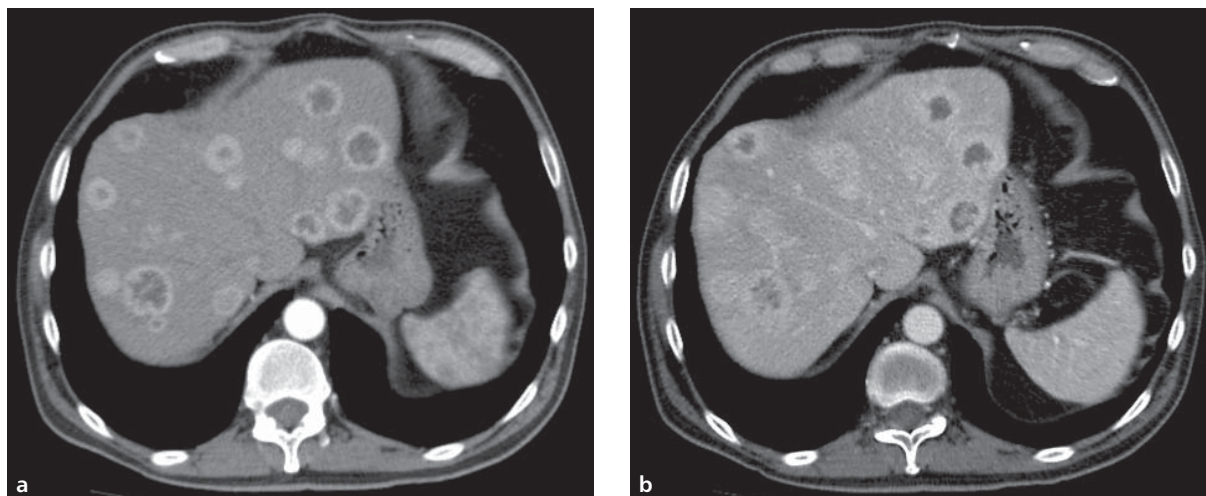
Badania anatomiczne z zastosowaniem komputerowej techniki tomograficznej obecnie są standardem w lokalizacji i ocenie stadium zaawansowania nowotworu o typie NET [1, 5, 6, 15]. W przypadku guzów o typie GEP-NET lokalizacja jest często utrudniona z powodu małych rozmiarów zmian pierwotnych czy charakterystyki wzrostu tych nowotworów [13, 14, 33–35]. Kierunkowych porównań między technikami na ogół dokonuje się na podstawie małej liczby przypadków oraz z uwzględnieniem różnych stopni zaawansowania choroby, dlatego wiarygodna ocena porównawcza często jest ograniczona [32–38]. Podstawową techniką badawczą anatomicznego obrazowania jest CT z wykorzystaniem systemów wielorządowych (MDCT, *multidetector computed tomography*)

z wolumetryczną (objętościową) akwizycją danych. Wykorzystanie odpowiednich technik akwizycji oraz modulacji intensywności wiązki pozwala ograniczyć dawkę promieniowania jonizującego otrzymywaną przez pacjenta. Nowoczesne systemy wielorządowe (obecny standard to układy 16-rzędowe) pozwalają bardzo szybko zebrać dane z całego tułowia w czasie poniżej 20 sekund. Tak szybka akwizycja pozwala na zminimalizowanie artefaktów ruchowych (głównie oddechowych). Cienkie warstwy przekroju poprzecznego (zwykle 1 mm) pozwalają na lepszą rozdzielczość w osi długiej, co procentuje wysokiej jakości obrazami zreformatowanymi i możliwością obrazowania w dowolnej płaszczyźnie (ryc. 3a i b). Technika ta umożliwia wnikliwą ocenę w różnych przekrojach nawet drobnych zmian. Dodatkowo wykorzystanie badania z wypełnieniem pętli jelitowych w połączeniu z wielodetektorowym systemem CT pozwala znacząco podnieść czułość metody w wykrywaniu zmian, między innymi w jelicie cienkim, o położeniu śródściennym czy podśluzówkowym, co w konwencjonalnym badaniu kontrastowym jelit, nawet z użyciem techniki podwójnego kontrastu, jest często mało diagnostyczne [15, 33, 34]. Akwizycja cienkich przekrojów poprzecznych umożliwia dokładne tworzenie obrazów trójwymiarowych 3D za pomocą techniki *volume rendering*. Tego typu obrazy są pomocne w ustaleniu strategii postępowania chirurgicznego. Wykorzystanie techniki rekonstrukcji przestrzennej 3D pozwala również stworzyć obrazy wirtualne narządów od strony ich światła na wzór badań endoskopowych (np. wirtualna kolonoskopia) [33, 34]. Kolejną zaletą układów wielorządowych jest możliwość optymalnego użycia środków kontrastowych, co w przypadku guzów neuroendokrynnych ma bardzo duże zna-



Rycina 3. Badanie CT po podaniu *i.v.* środka kontrastowego. Chory w wieku 56 lat ze złośliwym guzem chromochłonnym, stan po prawostronnej nefrektomii i adrenalectomii (zmiana pierwotna). Obecne rozległa wznowa węzłowa w śródbrzuchu oraz w podbrzuchu wraz z nacieczeniem wątroby. a — projekcja poprzeczna i b — projekcja czołowa

Figure 3. CT scan after *i.v.* contrast enhancement; 56 years old male with malignant pheochromocytoma. Previous right nephrectomy and adrenalectomy (primary site) noted. Currently pathological recurrent nodal mass within abdomen in retroperitoneal space with liver involvement. Standard axial scan 3a and reformating coronal view 3b



Rycina 4. Badanie CT po podaniu *i.v.* środka kontrastowego. Chory w wieku 58 lat z rakiem neuroendokrynnym o niskiej złośliwości (NECLM) jelita cienkiego (WHO typ II, rakowiak z klinicznym „zespołem rakowiaka”). Liczne zmiany przerzutowe w wątrobie, stan po operacji guza pierwotnego jelita cienkiego. Standardowy obraz badania CT, projekcja poprzeczna, a — faza tętnicza badania oraz b — faza wrotna. Bardzo wczesne intensywne wypełnienie się zmian ogniskowych środkiem kontrastowym w fazie tętnicznej i stopniowe dalsze wypełnienie się mięszu wątroby wraz z ogniskami przerzutowymi w fazie wrotnej badania. Klasyczny obraz ognisk przerzutowych raka neuroendokrynnego w wątrobie

Figure 4. Standard CT scan after *i.v.* contrast enhancement. A 58 year old male with NECLM small bowel (WHO type II, midgut carcinoid, clinically „carcinoid syndrome”). Multiple liver deposits, after surgery of primary lesion. Standard CT scan axial view a arterial phase of examination and b portal phase of examination. Early high border contrast enhancement of focal liver deposits and further whole liver enhancement in portal phase. Classical appearance of neuroendocrine lesions within liver

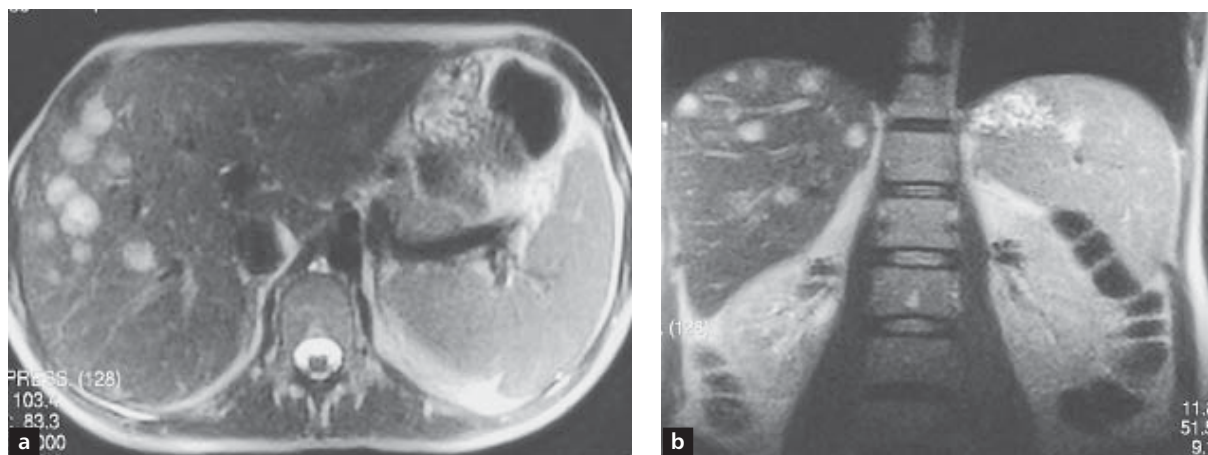
czenie [1, 15]. W badaniu przed podaniem środka kontrastowego ze względu na częsty izodensyjny obraz guza w narządach mięszowych zmiany tego typu praktycznie nie są odseparowane od prawidłowego mięszu wątroby czy trzustki. Guzy te charakteryzują się jednak bogatą patologiczną siecią naczyniową. Po podaniu *i.v.* środka kontrastowego następuje wczesne wypełnienie sieci naczyń guza, co jest widoczne już w fazie tętnicznej badania, około 30 sekund od początku badania [1, 12, 13, 15]. Wzmocniony przepływ w guzie jest widoczny w fazie tętnicznej badania i przedłuża się o kolejne kilkadziesiąt sekund do fazy wrotnej badania (ryc. 4a i b); po tym czasie wypełnienie środkiem kontrastowym guza, może praktycznie się zalać z otaczającymi prawidłowymi tkankami narządów mięszowych. Przed wprowadzeniem nowoczesnych systemów szybkiej akwizycji wraz z oceną przepływu w fazie tętnicznej i wrotnej badania CT miała znacznie niższą czułość niż obecnie.

Wykorzystanie techniki wielorzędowej CT w ostatnim czasie potwierdzono w przypadku dobrze zróżnicowanych detekcji guzów neuroendokrynnych (NETWD, WHO typ I) o typie *insulinoma* w trzustce. Czułość badania oceniono na 63–94% i wzrosła ona do 100% przy dodatkowym zastosowaniu EUS [35–37]. Kolejną zaletą tej techniki jest możliwość badania całego tułowia, co często w przebiegu NET jest bardzo istotne w ocenie stopnia zaawansowania nowotworu. Należy podkreślić, że za każdym razem wymagana jest faza tętnicza prze-

przebiegu w wątrobie oraz w przypadku zmian w obrębie klatki piersiowej ustawienia początku badania na fazę tętniczną zmian w klatce piersiowej i przez ciągłość akwizycja fazy tętnicznej wątroby [1, 3, 13–15]. W kolejnej fazie badania następuje rejestracja przepływu wrotnego, z reguły obejmująca (po odpowiednim przesunięciu czasowym) narządy klatki piersiowej oraz narządy jamy brzusznej wraz z miednicą. Ten dość obszerny protokół badania CT ma na celu ocenę patologii w obrębie całego tułowia. W przypadku guzów wychodzących z przedniego odcinka prajelita (*foregut*) należy szczególnie dokładnie ocenić obecność przerzutów w układzie kostnym. Guzy wychodzące z przedniego odcinka prajelita często dają przerzuty do kości o charakterze osteosklerotycznym czy mieszanym — osteosklerotyczno/osteolitycznym [3, 5, 6, 11, 15]. Liczba i wielkość zmian przerzutowych do kości często nie koreluje z obecnością rozległości choroby w innych narządach. Guzy pochodzące z odcinka środkowego prajelita (*midgut*) rzadko dają przerzuty do kości.

Rezonans magnetyczny

Udoskonalenie obecnie wykorzystywanego sprzętu poprzez postęp technologiczny w oprogramowaniu i wprowadzenie nowych dożylnych środków kontrastowych przyczyniły się do większego wykorzystania MRI w diagnostyce guzów o typie NET (ryc. 5a i b). W guzach



Rycina 5. Badanie MR, obrazy SE T2-zależne, a — projekcja poprzeczna i b — czołowa. Chora w wieku 36 lat z rakiem neuroendokrynnym o niskiej złośliwości (NECLM) trzustki (WHO typ II, *gastrinoma*, klinicznie zespół Rellingera-Ellisona [ZES]). Liczne przerzuty do wątroby. Pierwotna zmiana nieoperacyjna, chora po leczeniu chemicznym bez odpowiedzi z progresją (DP, *disease progression*) według *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)*

Figure 5. MRI SE T2 weighted images, a — standard axial and b — coronal view. A 36 year old female with NECLM of pancreas (WHO type II, *gastrinoma*, clinically ZES). Multiple liver deposits. Primary pancreatic tumour non-resectable, patient had chemotherapy, with further disease progression (DP), evaluated in *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST)*

GEP-NET trzustki utrwaloną rolą MRI jest diagnostyka zmian ogniskowych w jej obrębie [15, 16, 36, 39, 40]. Wykorzystuje się następujące obrazy: T1-zależne z saturacją tłuszczu (*fat/sat*), echa spinowego (SE, *spin-echo*), badanie dynamiczne T1-zależne, echa gradientowego (GRE, *gradient-echo*), po podaniu środka kontrastowego (Gd), standardowe badanie T1-zależne SE, po podaniu środka kontrastowego (Gd) oraz dodatkowo wykorzystuje się obrazy T2-zależne szybkiego echa spinowego (FSE, *fast spin-echo*) z saturacją tłuszczu (*fat/sat*) [36, 39]. W badaniu SE w obrazach T1-zależnych (*fat/sat*) zmiany o typie NET w obrębie trzustkowego, natomiast w obrazach T2-zależnych (FSE) patologiczne ogniska są hiperintensywne. Dużą wartość mają obrazy T1 zależne SE (*fat/sat*) po podaniu środka kontrastowego, widoczne często z homogennym intensywnym wzmocnieniem. Czulość badania MRI wynosi około 90%. W przypadku zmian pozatrzustkowych czulość badania znacząco spada [1, 15].

W przypadku oceny stopnia zaawansowania nowotworu, zwłaszcza w poszukiwaniu zmian ogniskowych w wątrobie, badanie MRI ma podobną czulość jak nowoczesna wielorzędowa spiralna CT. Obecnie wydaje się, że przy identyfikacji bardzo drobnych zmian (< 10 mm) MRI może być bardziej wartościową techniką niż CT. W przypadku mało charakterystycznych obrazów uzyskanych z sekwencji przedstawionych powyżej oraz innych badań strukturalnych badanie MRI dysponuje dodatkową opcją obrazowania, tak zwanego „przesunięcia chemicznego” (*chemical shift*). Należy podkreślić, że około 20–25% patologicznych ognisk w wątro-

bie pochodzących z guzów GEP-NET nie ma klasycznego wzmocnienia w fazie tętnicznej oraz wrotnej badania CT [13, 14]. Dodatkowo może się to wiązać z mało charakterystycznym obrazem w sekwencjach SE czy GRE przed podaniem środka kontrastowego i po nim, co w konsekwencji może prowadzić do błędnych wyników dotyczących oceny stadium zaawansowania nowotworu. W takich przypadkach użycie „przesunięcia chemicznego” umożliwia ocenę ilości lipidów w zmianie ogniskowej i stwierdzenie jej prawdopodobnego charakteru. Z reguły guzy NET oraz ich przerzuty posiadają wysoki komponent lipidowy, co często jest elementem różnicującym tego typu zmiany [1, 15].

Dodatkowo MRI wykorzystuje się w ocenie stadium zaawansowania nowotworu w obrębie klatki piersiowej, ponieważ bardziej precyzyjnie różnicuje struktury naczyniowe oskrzeli od drobnych zmian ogniskowych. Wykorzystuje się obrazy T2-zależnych FSE (*fat/sat*) oraz STIR (*short tau inversion recovery*), które są w stanie zróżnicować struktury naczyniowe od drobnych zmian patologicznych. Charakterystyczną cechą obrazów T2 i STIR jest bardzo wysoki sygnał ze zmian patologicznych [41].

Wykorzystanie nowych środków kontrastowych wiążących się na przykład z hepatocytami (Mn-DPDP, *mangafodipir-tri-sodium*) prawdopodobnie przyczyni się do poprawy czulości w detekcji zmian ogniskowych w wątrobie. Istotą tego badania jest wbudowanie się kompleksu Mn-DPDP do komórek wątrobowych i uzyskanie wysokiego sygnału w obrazach T1-zależnych wątroby oraz braku sygnału w obrębie ognisk patologicznych [42]. Dodatkowo standardowych sekwencji i projekcji

badania MRI używa się w ocenie obecności przerzutów do kości ustalonych na podstawie innych badań, takich jak: CT, SRS czy klasycznej scyntygrafii kości z użyciem znaczników osteotropowych.

Badania czynnościowe (radioizotopowe)

Cechą charakterystyczną guzów NET jest nadekspresja receptorów somatostatynowych. Aktywacja receptora przez jego ligandy, tak jak na przykład natywna somatostatyna czy liczne znane syntetyczne analogi, hamuje wiele procesów trawiennych lub motorykę jelitową [1–3, 5, 6, 15, 43]. Dzięki obecności różnych typów transbłonowych receptorów peptydowych, w zmianach pierwotnych i przerzutach oraz obecności mechanizmu transbłonowego wychwytu amin biogennych, guzy neuroendokrynne można diagnozować, a następnie leczyć za pomocą „zimnych” i „gorących” (znakowanych radioizotopowo) ligandów receptora somatostatynowego [3, 21].

Scyntygrafia receptorów somatostatynowych

Badanie scyntygraficzne receptorów somatostatynowych opiera się na swoistym łączeniu się syntetycznych analogów somatostatyny z transbłonowym białkiem receptorowym. Natywna somatostatyna jest cyklicznym peptydem 14- lub 28-aminokwasowym, który łączy się z różną siłą wiązania z poszczególnymi typami receptora somatostatynowego (sst). Obecność 5 typów receptora (sst) stwierdzono w ośrodkowym układzie nerwowym, układzie pokarmowym oraz w wielu komórkach o neuroendokrynnym pochodzeniu, jak również na limfocytach. Strukturalnie należą one do receptorowych transbłonowych białek grupy G, z częścią zewnętrzną wiążącą ligand oraz częścią wewnętrzną odpowiedzialną za transdukcję sygnału wewnątrz komórki [43]. Czas biologicznego półtrwania natywnej somatostatyny wynosi około 1–2 min, dlatego w celach diagnostycznych opracowano syntetyczne analogi somatostatyny o czasie biologicznego półtrwania 1,5–2 h. Najważniejsze preparaty z tej grupy to oktreatyd (Octreotide) oraz lanreotyd (Lanreotide) [9, 20, 43–47]. Obecnie stosowane analogi łączą się głównie z receptorem typu 2 i 5, dodatkowo ich siła wiązania z sst2 i sst5 jest większa niż natywnej somatostatyny. To swoiste wiązanie z receptorem wykorzystano do diagnostyki i leczenia guzów o typie NET [19, 43–47].

Ogólnie w większości przypadków guzy GEP-NET i oskrzeli posiadają nadekspresję aktywnej postaci receptora lub receptorów. Poza tym podobną nadekspresję

spotyka się w innych nowotworach z grupy NET, takich jak: guz chromochłonny, przyzwojak, zwojak zardkowy (*neuroblastoma*), rak rdzeniasty tarczycy (MTC, *medullary thyroid carcinoma*), rak drobnokomórkowy płuc (SCLC) i inne [1, 3, 15, 19, 43–47]. Z uwagi na powszechność ekspresji receptora (sst) w guzach NET SRS jest standardem obrazowania tych guzów i stanowi podstawowe badanie diagnostyczne w ocenie obecności nowotworu i określenia jego stadium zaawansowania oraz możliwości wykorzystania analogów somatostatyny w terapii [1, 3, 15, 19].

Przy znakowaniu radioizotopem ligandu (analogu somatostatyny) wykorzystuje się chelator, tak otrzymany kompleks radiofarmaceutyczny stosuje się w praktyce klinicznej. Najważniejszymi radiofarmaceutykami, które wykorzystuje się do badania SRS, są: [¹¹¹In-DTPA⁰]Octreotide, (OctreoScan™ Tyco, NL), ^{99m}Tc HYNIC-Tyr³-octreotide (Tektrotyd™, OBRI Polatom, PL) i ^{99m}Tc HYNIC-Tyr³-octreotate (HYNIC-TATE, OBRI Polatom, PL) oraz ^{99m}Tc Depreotyd (NeoSPECT™, Amersham-Health, UK). Pierwszy z nich jest „klasycznym” radioznacznikiem w diagnostyce guzów NET, 2 kolejne z racji wyższego powinowactwa do receptora (sst2) oraz optymalnej charakterystyki fizycznej radioizotopu (^{99m}Tc) są wygodniejsze w użyciu i dodatkowo dają lepsze technicznie obrazy niż tradycyjny OctreoScan™. Czwartym z preparatów znalazł zastosowanie przede wszystkim w diagnostyce niezdeterminowanych guzów w obrębie klatki piersiowej, również o typie NET.

Może być wykorzystany w udokumentowanym guzie NET przy braku ekspresji sst2 (negatywne badanie OctreoScan™ lub ^{99m}Tc Tektrotyd czy ^{99m}Tc HYNIC TATE) w kierunku wysokiej ekspresji receptora sst5.

W zależności od układu receptorowego nowotworu czułość i swoistość SRS może się zmienić. Ogólnie przyjmuje się, że wynosi ona 85–95% przy wykorzystaniu standardowych radioznaczników opisanych powyżej [15, 20, 22, 23–26]. Zdolność wiązania ligandów receptora sst jest widoczna w zmianie pierwotnej oraz w zmianach przerzutowych, co w przypadku obecności aktywnego receptora ułatwia identyfikację ognisk patologicznych. Obrazy prawdziwie dodatnie są widoczne w zmianach o typie wysoko dojrzałych guzów neuroendokrynnych (NETWD, łagodne lub niezdeterminowane w momencie diagnozy, WHO typ Ia i Ib, dawniej typowy rakowiak), następnie NECLM (WHO typ II, dawniej rakowiak i atypowy rakowiak) oraz dodatkowo w innych guzach o typie NET [15, 46–51].

Należy jednak podkreślić, że zwykle wysoka czułość badania SRS może być dużo niższa w zależności od typu guza. Większość radioznaczników stosowanych do badania SRS wykorzystuje swoiste wiązanie się z typem 2 receptora sst. Klasycznym przykładem braku ekspresji sst2 jest *insulinoma* wychodzący z komórek β z dominującą ekspresją receptora sst1 i sst4. Guzy trzustki wy-

chodzące z komórek δ mogą się odznaczać nadekspresją *sst5* — w tym przypadku optymalną opcją będzie wykorzystanie NeoSPECT™ w badaniu SRS. Ponadto należy brać pod uwagę lokalizację ogniska pierwotnego, na przykład w guzach grasicy często brakuje ekspresji typu *sst2*. Kolejnym zagadnieniem jest stopień zróżnicowania histologicznego, przykładowo guzy GEP-NET o typie raków o wysokiej złośliwości (NECHM, WHO typ III) bardzo często tracą receptor lub istnieje nieaktywna forma receptora, powodująca w efekcie brak wiązania znakowanego ligandu, czyli badanie fałszywie ujemne [1, 15, 43–48].

Wysokie gromadzenie radioizotopu w badaniu SRS często uwidacznia się w następujących nowotworach niebędących guzami o typie NET: raku niedrobnokomórkowym płuca (NSCLC), raku piersi, raku jajnika, oponiakach, glejakach, chłoniakach ziarnicznych i niezziarnicznych [43, 45]. Przypadki fałszywie dodatniej akumulacji radioznanika w zmianach nienowotworowych występują w następujących chorobach: infekcja górnych dróg oddechowych (np. grypa — najprawdopodobniej aktywacja miejscowa limfocytów), reumatoidalne lub innego pochodzenia zapalenie w obrębie stawów, sarkoidoza, ziarniniak Wegenera oraz gruźlica [43–47]. Dodatkowo przypadki badań fałszywie dodatnich obejmują chorych po leczeniu za pomocą konwencjonalnej radioterapii, co powoduje u nich lokalne gromadzenie radioznanika w płucach, oraz pacjentów po niedawno przeprowadzonych operacjach chirurgicznych (następuje akumulacja w bliźnie) [47, 52].

Wykorzystanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) w diagnostyce guzów o typie NET w polskich warunkach jest ograniczone. Obecnie pojedyncze urządzenie tego typu funkcjonuje w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Większość guzów o typie NETWD oraz NECLM odznacza się stosunkowo niską utylizacją glukozy i dlatego wykorzystanie najbardziej popularnego radioznanika w technologii PET ^{18}F FDG (fluoro-deoksyglukoza) jest ograniczone [1, 15]. Wyjątek mogą stanowić guzy trzustki o typie *gastrinoma* (NECLM, WHO typ II) z częstym patologicznym gromadzeniem ^{18}F FDG [52, 53].

Radioznanik ten wykorzystuje się jednak z powodzeniem w guzach o typie NECHM (WHO typ III) i postaciach mieszanych (rak neuroendokryny i gruczolakorak). Diagnostyka tego typu zmian, co wcześniej opisano, jest utrudniona w standardowej SRS z uwagi na brak aktywnego receptora i w związku z tym fałszywie ujemny obraz badania. Wydaje się, że badanie ^{18}F FDG PET może być jedną z podstawowych technik diagnostyki obrazowej w tej grupie nowotworów. Charakteryzuje się ono wysoką czułością ze względu na agresywny charakter tego typu guzów,

z charakterystyczną wysoką utylizacją glukozy, co umożliwiła detekcję nawet stosunkowo drobnych ognisk przerzutowych. Guzy tego typu często reagują na chemioterapię. Ocena efektów leczenia za pomocą ^{18}F FDG PET wydaje się bardziej precyzyjna niż standardowe metody anatomiczne.

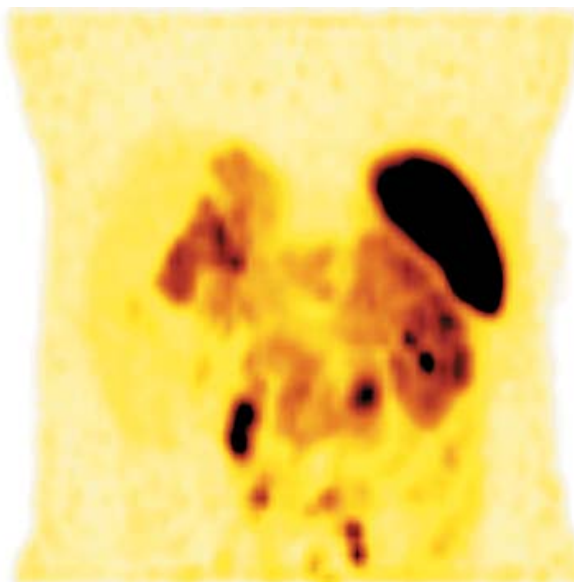
Dzięki wprowadzeniu nowych radioznaników badanie PET w guzach NET ma coraz większe znaczenie. Obecnie wykorzystuje się podobny układ chelator-ligand jak w przypadku standardowych badań SRS, z tą różnicą, że radioizotopem jest pozytonowy emiter ^{68}Ga . Kliniczne wykorzystanie znajdują radioznaniki ^{68}Ga DOTA NOC i ^{68}Ga DOTA TOC. Technologia ta ma wyższą czułość z uwagi na lepszą zdolność rozdzielczą niż tradycyjne badanie SRS. Ograniczenia stanowią jednak koszt badania oraz mała liczba ośrodków dysponująca generatorami produkcji ^{68}Ga [54–56]. Kolejnym radioznanikiem używanym obecnie w diagnostyce guzów NET jest ^{18}F -6-fluoro-L-DOPA (DOPA-PET) wykorzystywana w ocenie stadium zaawansowania nowotworu. W alternatywnych badaniach radioizotopowych wykorzystuje się znakowane ligandy innych receptorów, między innymi cholecystokininy, bombezyny, gastryny, substancji P czy neuropeptydu Y, które są w trakcie badań klinicznych [57].

W badaniu SRS za każdym razem dokonuje się obrazowania całego ciała oraz wykorzystuje się technikę tomograficzną SPECT (najczęściej jamy brzusznej), jednak w przypadku zmian w klatce piersiowej oraz jamie brzusznej dokonuje się akwizycji tomograficznej obydwu. Przy wykorzystaniu znaczników technetowych i nowych algorytmów rekonstrukcji iteracyjnej uzyskuje się obrazy o bardzo dobrej jakości (ryc. 6).

Podsumowując, należy stwierdzić, że głównym wskazaniem do badania SRS jest diagnostyka guzów neuroendokrynych zarówno GEP-NET, jak i guzów pochodzenia sympatyko-adrenergicznego, a dodatkowo diagnostyka guzów neuroendokrynych w przebiegu zespołów MEN, neurofibromatozy typu I oraz choroby VHL.

Klinicznie wykorzystanie badania SRS jest następujące:

- lokalizacja guzów pierwotnych i miejsc przerzutów, ocena stadium zaawansowania;
- ocena progresji choroby u pacjentów z rozpoznaną chorobą;
- selekcja chorych do leczenia za pomocą „zimnych” analogów somatostatyny (Sandostatin LAR, Somatuline PR, Lanreotide Autogen) lub „gorących” znakowanych radioizotopowo (^{90}Y , ^{177}Lu DOTA TOC, ^{90}Y , ^{177}Lu DOTA TATE, ^{90}Y , DOTA LAN);
- przewidywanie odpowiedzi na tego typu leczenie;
- ocena skuteczności leczenia chirurgicznego, chemioterapii i celowanej terapii radioizotopowej.



Rycina 6. Badanie SRS ^{99m}Tc HYNIC TATE, obraz tomograficzny tomografii komputerowej pojedynczego fotonu (SPECT, *single photon emission computed tomography*), projekcja czołowa — jama brzuszna. Chory w wieku 56 lat ze złośliwym guzem chromochłonny, stan po prawostronnej nefrektomii i adrenalectomii (zmiana pierwotna). Obecnie rozległa wznowa węzłowa w śródbrzuszu oraz w podbrzuszu wraz z nacieczeniem wątroby. Heterogenne gromadzenie w rzucie zmian, zachowane fizjologiczne wysokie gromadzenie w rzucie śledziony i lewej nerki. Obrazy CT chorego przedstawiono na rycinie 3a i 3b

Figure 6. Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) using ^{99m}Tc HYNIC TATE, tomographic (SPECT) coronal image of the abdomen. A 56 years old male with malignant pheochromocytoma, described above in figure 3. Currently pathological recurrent nodal mass within abdomen in retroperitoneal space with liver involvement. Heterogenous tumour mass uptake with physiological spleen and left kidney uptake. CT images of this patient presented on figure 3a and 3b

Scyntygrafia z użyciem metajodobenzylguanidyny

Metajodobenzylguanidyna (MIBG) jest pochodną guanidyny. Substancja ta wnika do komórki z wykorzystaniem transbłonowego mechanizmu gromadzenia typu pierwszego [3, 15, 21]. Znakowaną ^{131}I lub ^{123}I MIBG wykorzystuje się w diagnostyce guzów NET pochodzących głównie z rdzenia nadnerczy (guz chromochłonny) o położeniu wewnątrz nadnerczowym lub pozanadnerczowym, zarówno guza pierwotnego, jak i przerzutów. Dodatkowo może być stosowana w guzach wychodzących z tkanki przyzwójowej (np. *paraganglioma*). Guzy te, pochodzące z komórek chromofilnych, odznaczają się również gromadzeniem MIBG [3, 21, 58]. Poza tym MIBG wykorzystuje się w diagno-



Rycina 7. Badanie scyntygraficzne ^{131}I MIBG całego ciała (WB, *whole body*). Chora w wieku 36 lat z neuroendokrynnym rakiem trzustki o niskiej złośliwości (NECLM) (WHO typ II, *gastrinoma*, klinicznie ZES). Liczne zlewne ogniska patologicznej akumulacji radioznacznika w wątrobie

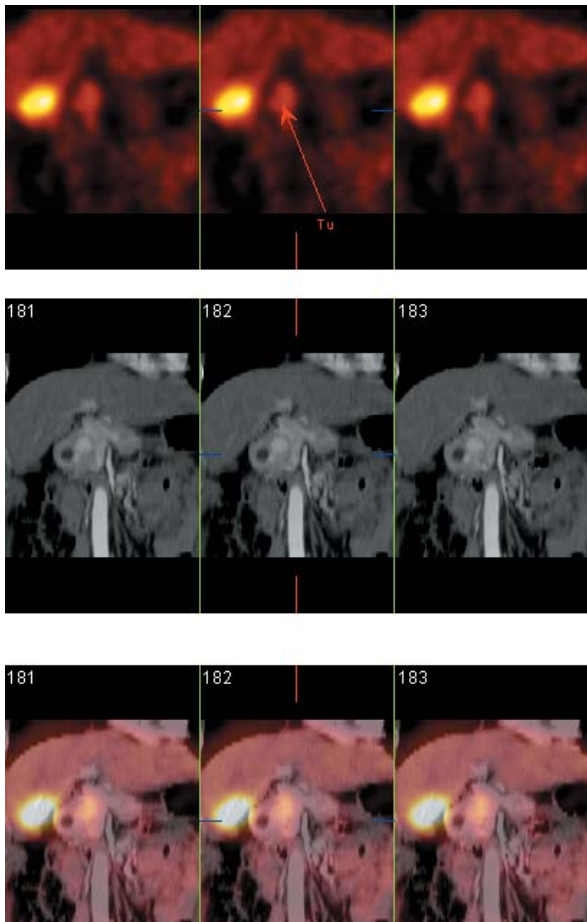
Figure 7. ^{131}I MIBG whole body scan (WB). A 36 years old female with NECLM of pancreas (WHO type II, *gastrinoma* type, clinically ZES). Multiple liver lesions with active pathological uptake within liver deposits.

stycie u chorych na guzy neuroendokryne o typie GEP-NET, zwłaszcza pochodzące ze środkowego odcinka prajelita, NECLM (WHO typ II, o typie rakowiaka) oraz rzadziej z przedniego odcinka prajelita, NECLM (WHO typ II, o typie *gastrinoma*) (ryc. 7). Diagnostyka MIBG w tej grupie pacjentów ma znaczenie ze względu na dodatkową opcję terapeutyczną możliwą do wykorzystania w leczeniu zaawansowanych postaci nowotworu. Gromadzenie MIBG jest widoczne u znacznego odsetka chorych na MTC. Badanie to jest pomocne w ocenie stadium zaawansowania guza oraz możliwości terapii za pomocą ^{131}I MIBG [58–60].

W badaniach diagnostycznych wykorzystuje się preparat MIBG znakowany ^{131}I lub ^{123}I MIBG. Ten drugi preferuje się ze względu na charakterystykę fizyczną radioizotopu. Pozwala uzyskać lepszą jakość obrazów z wykorzystaniem obecnie stosowanego sprzętu. Dodatkowo chory otrzymuje niższą dawkę radiacyjną. Z uwagi na bardzo wysoką cenę preparatu, rzadziej wykorzystuje się go w polskich warunkach (tylko u dzieci — ocena *neuroblastoma*) [58].

Główne wskazania do wykonania scyntyigrafii MIBG są następujące:

- a) detekcja, lokalizacja, ocena stadium zaawansowania (*staging*) guzów o typie NET:



Rycina 8. Badanie scyntygraficzne receptorów somatostatynowych (SRS) ^{99m}Tc Tektrotyd, obrazy tomograficzne SPECT — projekcja czołowa (górny rząd) oraz standardowe badanie CT po podaniu *i.v.* środka kontrastowego, zreformatowane i przedstawione w projekcji czołowej (środkowy rząd). Fuzja obrazów CT i SPECT (dolny rząd). Chora w wieku 34 lat z rozpoznaniem choroby Von Hippel-Lindau z obecnością neuroendokrynnego raka trzustki o niskiej złośliwości (NECLM) (WHO typ II, guz niesekrecyjny). Zmiany widoczne w głowie, trzonie i ogonie trzustki (CT). Dominujący guz widoczny w głowie trzustki. Stan po prawostronnej nefrektomii. Fizjologiczne gromadzenie radioznacznika w rzucie zagięcia wątrobowego jelita grubego. Czytelny obraz guza w głowie trzustki na podstawie fuzji obrazów SPECT i CT

Figure 8. Somatostatin receptor scintigraphy (SRS) using ^{99m}Tc Tektrotyd (SPECT upper images) and standard CT scan (middle images) after contrast enhancement, both presented as coronal view. Image fusion (bottom images). A 34 year old female with VHL disease, NECLM of pancreas (WHO type II, non-secretor). Lesions seen in pancreatic head, body and tail (CT). Dominant tumour seen within head of pancreas. Right nephrectomy noted. A physiological uptake of tracer within right colon flexure, clear cut uptake within tumour mass in pancreatic head, image fusion SPECT and CT.

- guz chromochłonny (pheochromocytoma),
 - NECLM (WHO typ II, o typie rakowiaka), pochodzący z odcinka środkowego prąjelita; w mniejszym odsetku NECLM o innym pochodzeniu (np. o typie *gastrinoma*),
 - przyzwojak (*paraganglioma*),
 - rak rdzeniasty tarczycy (MTC, *medullary thyroid carcinoma*),
 - zwojak zarodkowy (*neuroblastoma*),
 - przyzwojak zarodkowy (*ganglioneuroblastoma*),
 - zwojak (*ganglioneuroma*),
 - guz z komórek Merkla (MCT, *merkel cell tumours*);
- b) ocena odpowiedzi na leczenie ^{131}I MIBG jako intensywność gromadzenia, liczby ognisk i ich rozległości w porównaniu z badaniem wyjściowym;
- c) potwierdzenie obecności guza o typie NET w zmianach o niewiadomym pochodzeniu.

Fuzja obrazów tomograficznych

Przy obecnym wykorzystaniu techniki cyfrowej coraz częściej w praktyce klinicznej standardem staje się fuzja obrazów z badania scyntygraficznego SRS lub MIBG wykonanego za pomocą techniki tomograficznej SPECT z badaniami anatomicznymi, zwłaszcza MRI i CT. Ze względu na dość niską zdolność rozdzielczą badań radioizotopowych użycie fuzji obrazów, w której na jednym obrazie uzyskuje się wynik badań anatomicznych oraz czynnościowych, jest pomocne i wygodne, natomiast w praktyce przyczynia się to do poprawy skuteczności diagnostycznej (ryc. 8).

Podsumowanie

Standardem w diagnostyce obrazowej guzów NET jest łączne stosowanie metod anatomicznych i czynnościowych. Pojedyncza technika badania ma niewystarczającą czułość i swoistość.

Dobra jakość badań obrazowych jest elementem kluczowym w ustaleniu punktu wyjścia choroby oraz w ocenie stadium zaawansowania. Ma to podstawowe znaczenie przy ustalaniu postępowania chirurgicznego i śledzeniu odpowiedzi na zastosowaną terapię oraz dodatkowo ma znaczenie rokownicze.

Zintegrowaną diagnostykę guzów NET, która obok badań obrazowych obejmuje dokładną ocenę kliniczną, laboratoryjną oraz patologiczną z oceną immunohistochemiczną tkanki guza, obok standardowej oceny histologicznej, w przypadku GEP-NET (wg WHO z 2000 r.) należy prowadzić w wyspecjalizowanych jednostkach posiadających doświadczony personel oraz wymaganą bazę diagnostyczno-terapeutyczną.

Piśmiennictwo

- Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B. The diagnosis and medical management of neuroendocrine tumours. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 458–511.
- Caplin M.E., Wiedenmann B. The management of patients with neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* 2003; 80 (supl. 1): 425–426.
- Caplin M.E., Buscombe J.R., Hilson A.J. i wsp. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998; 352: 799–805.
- Kloppel G., Perren A., Heitz P.U. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumours. The WHO classification. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; 1014: 13–24.
- Plöckinger U., Rindi R., Arnold R., Eriksson B., Krenning E.P., de Herder W.W. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394–424.
- Ramage J.K., Davies A.H.G., Ardiff J. i wsp. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54: 1–16.
- Woodard P.K., Feldman J.M., Paine S.S. i wsp. Midgut carcinoid tumors: CT findings and biochemical profiles. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1995; 19: 400–405.
- Pelage J.P., Soyer P., Boudiaf M. i wsp. Carcinoid tumours of the abdomen: CT features. *Abdom Imaging* 1999; 24: 240–245.
- Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., Reubi J.C. i wsp. ¹¹¹In-octreotide scintigraphy in oncology. *Digestion* 1993; 5 (supl. 1): 84–87.
- Shi W., Johnston C.F., Buchanan K.D. i wsp. Localization of neuroendocrine tumours with [¹¹¹In]DTPA octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *QJ Med.* 1998; 1: 295–301.
- Ricke J., Klose K.J. Imaging procedures in neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 (supl. 1): 39–44.
- Reinig J.W., Dwyer A.J., Miller D.L. i wsp. Liver metastasis detection: comparative sensitivities of MR imaging and CT scanning. *Radiology* 1987; 162: 43–47.
- Cwikla J.B., Buscombe J.R., Mielcarek W. i wsp. Comparison of functional approach and standard CT in evaluation of disease extent in patients with tumours showing neuroendocrine features. *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* 2001; 4: 27–34.
- Cwikla J.B., Buscombe J.R., Watkinson A.J. i wsp. Diagnostic imaging of carcinoid metastases to the abdomen and pelvis. *Med. Sci. Monit.* 2004; 10 (supl. 3): 9–16.
- Kaltsas G., Rockall A., Papadogias D. i wsp. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151: 27.
- Owen N.J., Sohaib S.A., Peppercorn P.D. i wsp. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br. J. Radiol.* 2001; 74: 968–973.
- Thoeni R.F., Mueller-Lisse U.G., Chan R. i wsp. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000; 214: 483–490.
- Zimmer T., Scheruebl H., Faiss S. i wsp. Endoscopic Ultrasonography of Neuroendocrine Tumours. *Digestion* 2000; 62 (supl. 1): 45–50.
- Reubi J.C., Macke H.R., Krenning E.P. Candidates for peptide receptor radiotherapy today and in the future. *J. Nucl. Med.* 2005; 46: 67S–75S.
- Krenning E.P., Bakker W.H., Breeman W.A. i wsp. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 1989; 8632: 242–244.
- Wiseman G.A., Kvols L.K. Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled MIBG and somatostatin analogues. *Semin. Nucl. Med.* 1995; 25: 272–278.
- Krenning E.P., de Jong M., Kooij P.P. i wsp. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Annals of Oncology* 1999; 10 (supl. 2): S23–S29.
- Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., de Jong M. i wsp. Essentials of peptide receptor scintigraphy with emphasis on the somatostatin analog octreotide. *Seminars in Oncology* 1994; 21: 6–14.
- de Jong M., Kwekkeboom D., Valkema R. i wsp. Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. Plenary lecture at the EANM 2002. *Eur. J. Nucl. Med. Molecul. Imag.* 2003; 30: 463–469.
- Weiner R.E., Thakur M.L. Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases. *Applied. Radiat. Isotopes* 2002; 57: 749–763.
- Kwekkeboom D., Krenning E.P., de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy. *J. Nucl. Med.* 2000; 41: 1704–1713.
- Virgolini I., Raderer M., Kurtaran A. i wsp. Vasoactive intestinal peptide-receptor imaging for the localization of intestinal adenocarcinomas and endocrine tumors. *NEJM* 1994; 331: 1116–1121.
- Rosch T., Lightdale C.J., Botet J.F. i wsp. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *NEJM* 1992; 326: 1721–1726.
- Fein J., Gerdes H. Localization of islet cell tumors by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1992; 103: 711–712.
- Anderson M.A., Carpenter S., Thompson N.W., Nostrant T.T., Elta G.H., Scheiman J.M. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 2271–2277.
- Grant C.S. Surgical aspects of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocrinol. Metabol. Clin. N. Am.* 1999; 28: 533–554.
- Gouya H., Vignaux O., Augui J. i wsp. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 181: 987–992.
- Horton K.M., Fishman E.K. The current status of multidetector row CT and three-dimensional imaging of the small bowel. *Radiol. Clin. N. Am.* 2003; 41: 199–212.
- Maglinte D.D., Bender G.N., Heitkamp D.E. i wsp. Multidetector-row helical CT enteroclysis. *Radiol. Clin. N. Am.* 2003; 41: 249–262.
- Chung M.J., Choi B.I., Han J.K. i wsp. Functioning islet cell tumor of the pancreas. Localization with dynamic spiral CT. *Acta Radiologica* 1997; 38: 135–138.
- Ichikawa T., Peterson M.S., Federle M.P. i wsp. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* 2000; 216: 163–171.
- Fidler J.L., Fletcher J.G., Reading C.C. i wsp. Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 181: 775–780.
- Doppman J.L., Pass H.J., Nieman L.K. i wsp. Detection of ACTH-producing bronchial carcinoid tumors: MR imaging vs. CT. *Am. J. Roentgenol.* 1991; 156: 39–43.
- Owen N.J., Sohaib S.A., Peppercorn P.D. i wsp. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br. J. Radiol.* 2001; 74: 968–973.
- Thoeni R.F., Mueller-Lisse U.G., Chan R. i wsp. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000; 214: 483–490.
- Kalra M.K., Maher M.M., Mueller P.R., Saini S. State-of-the-art imaging of pancreatic neoplasms. *Br. J. Radiol.* 2003; 76: 857–865.
- Wang C. Mangafodipir trisodium (MnDPDP)-enhanced magnetic resonance imaging of the liver and pancreas. *Acta Radiologica. Supl.* 1998; 415: 1–31.
- Reubi J.C., Maurer R., von Werder K. i wsp. Somatostatin receptors in human endocrine tumors. *Cancer Research* 1987; 47: 551–558.
- Lamberts S.W., van der Lely A.J., de Herder W.W. Somatostatin analogs: future directions. *Metabolism* 1996; 45: 104–106.
- Hofland L.J., Lamberts S.W. Somatostatin analogs and receptors. Diagnostic and therapeutic applications. *Cancer Treatment and Research* 1997; 89: 365–382.
- Reubi J.C., Laissue J., Krenning E. i wsp. Somatostatin receptors in human cancer: incidence, characteristics, functional correlates and clinical implications. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1992; 43: 27–35.
- Reubi J.C., Kvols L., Krenning E., Lamberts S.W. Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue. *Metabolism* 1990; 39: 78–81.
- Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., Bakker W.H. i wsp. 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.
- Kwekkeboom D.J., Kooij P.P., Bakker W.H. i wsp. Comparison of ¹¹¹In-DOTA-Tyr³-octreotide and ¹¹¹In-DTPA-octreotide in the same patients: biodistribution, kinetics, organ and tumor uptake. *J. Nucl. Med.* 1999; 40: 762–767.
- Kwekkeboom D.J., Kooij P.P., Bakker W.H. i wsp. Lu-177-DOTA-Tyr³-octreotide: comparison with In-111-DTPA-octreotide in patients. *Eur. J. Nucl. Med.* 2000; 27: 963.

51. Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., de Jong M. i wsp. Essentials of peptide receptor scintigraphy with emphasis on the somatostatin analog octreotide. *Sem. Oncol.* 1994; 21: 6–14.
52. Buscombe J.R., Caplin M.E., Mielcarek W. Radiolabelled somatostats: towards the magic bullet? *Nucl. Med. Commun.* 1999; 20: 299–301.
53. Anderson C.J., Dehdashti F., Cutler P.D. i wsp. A-octreotide as a PET imaging agent for patients with neuroendocrine tumors. *J. Nucl. Med.* 2001; 42: 213–221.
54. Baum R.P., Schmuecking M., Niesen A., Roesch F. ⁶⁸Ga-DOTA-1-Nal³-Octreotide (DOTA-NOC) Receptor PET/CT Imaging for the diagnosis of neuroendocrine tumours and follow-up after peptide receptor radiotherapy: experience in 240 patients. *J. Nucl. Med.* 2005; 46 (supl. 2): 582.
55. Gabriel M., Desristoforo C., Kendler D. i wsp. ⁶⁸Gallium-DOTA-TYR(3)-Octreotide (⁶⁸Ga-DOTA-TOC) for detection of neuroendocrine tumours. *J. Nucl. Med.* 2005; 46 (supl. 2): 1328.
56. Maecke H.R., Hofmann M., Haberkorn U. ⁶⁸Ga-labeled peptides in tumor imaging. *J Nucl Med.* 2005; 46 (supl. 1): 172S–178S.
57. Bombardieri E., Maccauro M., Castellani M.R. i wsp. Radioisotopic imaging of neuroendocrine tumours. Which radiopharmaceutical and which diagnostic procedure? *Minerva Endocrinol.* 2001; 26: 197–213.
58. Troncone L., Rufini V. I-MIBG therapy of neural crest tumours (review). *Anticancer Research* 1997; 17: 1823–1831.
59. Kaltsas G., Mukherjee J.J., Foley R. i wsp. Treatment of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma with ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Endocrinologist.* 2003; 13: 1–13.
60. Buscombe J.R., Cwikła J.B., Caplin M.E., Hilson A.J.W. Long-term efficacy of low activity ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I MIBG) therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumours depends on initial response. *Nucl. Med. Commun.* 2005; 26: 969–976.