

PET/CT s 18-fluorodihydroxyfenylalanínom pri jednotlivých typoch neuroendokrinných nádorov

Doc. MUDr. Soňa Balogová, PhD., MUDr. Lucia Noskovičová

Klinika nukleárnej medicíny LF UK a OÚSA, Bratislava

Aminokyselinový analóg 18-fluorodihydroxyfenylalanín (FDOPA) je marker katecholamínového metabolizmu na funkčné zobrazenie pomocou pozitronovej emisnej tomografie (PET). Diagnostickým cieľom pri funkčnom zobrazení NET je patologicky zvýšený katecholamínový alebo glukózový metabolizmus alebo patologicky zvýšená expresia somatostatínových receptorov, ktoré sú variabilne vyznačené v závislosti od typu NET a stupňa jeho diferenciacie. Z dôvodu nehomogénosti pôvodu a biologických vlastností NET neexistuje univerzálne rádiofarmakum umožňujúce dostatočnú diagnostickú presnosť funkčného zobrazenia NET všetkých typov a stupňov diferenciacie. Presný staging NET má však pre voľbu terapeutického postupu pri NET zásadný význam. Diagnostická presnosť funkčných zobrazovacích metód nukleárnej medicíny závisí od prítomnosti diagnostického cieľa v jednotlivých léziách NET, od optimálnej voľby rádiofarmaka ako markera diagnostického cieľa a od technickej senzitivnosti zobrazenia. Dostupnými komparátormi FDOPA pri NET sú značené somatostatínové analógy pre konvenčnú scintigrafiu a pre PET, marker syntézy katecholamínov a ich depozície do sekrečných granúl pre konvenčnú scintigrafiu (¹²³I-metajodobenzylguanidín) a marker glukózového metabolizmu pre PET (18-fluorodeoxyglukóza). FDOPA vykazuje v porovnaní s komparátormi najvýhodnejšie diagnostické parametre pri medulárnom karcinóme štítnej žľazy, pri dobre diferencovaných NET produkujúcich katecholamíny, pri dobre diferencovanom NET tenkého čreva a v prípade kongenitálneho hyperinzulinizmu u detí.

Článok prináša prehľad dokumentovaného využitia PET/CT s FDOPA pri jednotlivých typoch NET a pre každý z nich navrhuje v súčasnosti najvýhodnejšiu sekvenciu funkčných zobrazovacích metód umožňujúcu optimálny staging NET.

Kľúčové slová: neuroendokrinné nádory, PET/CT, 18-fluorodihydroxyfenylalanín, analógy somatostatínu, 18-fluorodeoxyglukóza, ¹²³I-metajodobenzylguanidín

PET/CT using 18-fluorodihydroxyphenylalanine in neuroendocrine tumours according to their types

Amino acid analogue 18-fluorodihydroxyphenylalanine (FDOPA) is a tracer of catecholamine metabolic pathway for functional imaging with positron emission tomography (PET). Diagnostic target for functional imaging of NET is a pathologically increased catecholamine or glucose metabolism or pathologically increased expression of somatostatin receptors, variably present according to type of NET. Due to heterogeneity of origin and biological properties of NET, there is no universal radiopharmaceutical permitting sufficient diagnostic accuracy of functional imaging NET of all types and of all grades of differentiation. However, the accurate staging is essential for optimal therapeutic management of NET. Diagnostic accuracy of functional nuclear medicine imaging relies upon the expression of diagnostic target by NET lesions, upon optimal choice of the tracer of diagnostic target and upon the technical performance of imaging. Commonly available comparators of FDOPA in NET are labelled somatostatin analogues for conventional scintigraphy and for PET, tracer of catecholamine synthesis and storage into secretory granules for conventional scintigraphy (¹²³I-metaiodobenzylguanidine) and marker of glucose metabolism for PET (18-fluorodeoxyglucose). FDOPA shows better performances than comparators in medullary thyroid cancer, in well-differentiated catecholamine producing NETs, in well differentiated NET of mid-gut origin and in case of congenital hyperinsulinism in infants.

Article summarises the documented indications of FDOPA according to type of NET and for each of them proposes currently the most performing sequence of functional imaging permitting the most accurate staging.

Key words: neuroendocrine tumours, PET/CT, 18-fluorodihydroxyphenylalanine, somatostatin analogues, 18-fluorodeoxyglucose, ¹²³I-metaiodobenzylguanidine

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(1): 36–39

Úvod

Neuroendokrinné nádory (neuroendocrine tumours, NET) majú pôvod v endokrinných bunkách, zvyčajne obsahujú sekrečné granuly a majú schopnosť produkovať biogénne amíny alebo peptidové hormóny. Kuratívna liečba NET spočíva v ich kompletnom chirurgickom odstránení a presný staging NET má kľúčový význam pri rozhodovaní o liečbe a hodnotení prognózy. Lokalizované ochorenie má po radikálnej liečbe zvyčajne veľmi dobrú prognózu takmer so 100 %

päťročným prežívaním (1). Pri uzlinovom alebo hepatálnom metastatickom postihnutí je päťročné prežívanie pozorované približne u 75 % u pacientov, ale v prípade extrahepatálneho metastatického postihnutia sa päťročné prežívanie pohybuje len na úrovni 50 % (1). Prítomnosť extrahepatálnych, najmä kostných metastáz NET, je indikátorom nepriaznivej prognózy a kratšieho prežívania pacientov s NET (2).

Cieľom článku je poskytnúť prehľad súčasne najvýhodnejších funkčných zobra-

zovacích stratégií v závislosti od typu NET. Základom pre navrhované postupy sú výsledky porovnávacích štúdií diagnostických parametrov hybridnej pozitronovej emisnej tomografie/počítačovej tomografie (PET/CT) s FDOPA a jej komparátorov: somatostatínovej receptorovej scintigrafie (SRS), scintigrafie s ¹²³I-metajodobenzylguanidínom (¹²³I-jobenguánom, ¹²³I-MIBG), somatostatínovej receptorovej PET (SRPET) a PET s 18-fluorodeoxyglukózu (FDG) (3).

Planárna scintigrafia a jednofotónová emisná tomografia pri NET

SRS so značnými analógmi somatostatínu (SST) ^{111}In -pentetreotidom alebo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC umožňuje detegovať patologicky zvýšenú expresiu somatostatínových receptorov (SSTR), najmä ich podtypu 2. Jej nevýhodou je fyziologická biodistribúcia značených analógov SST s ich akumuláciou v pečeni a slezine a s elimináciou uropoetickým a biliárnym traktom. Obmedzením SRS je aj jej priestorové rozlíšenie neumožňujúce spoľahlivú identifikáciu lézií s rozmermi menej ako 10 mm. Naopak, výhodou SRS je v prípade pozitívneho nálezu identifikovanie patologicky zvýšenej expresie SSTR ako terapeutického cieľa pre liečbu analógmi SST (4).

Scintigrafia s ^{123}I -MIBG, ktorý je metabolickým markerom syntézy a akumulácie katecholamínov v sekrečných granulách, je využívaná takmer výhradne na funkčné zobrazenie lézií feochromocytómu a paragangliómov a výnimočne aj v niektorých prípadoch NET tenkého čreva a medulárneho karcinómu štítnej žľazy. Technicky je scintigrafia s ^{123}I -MIBG zaťažená rovnakou nevýhodou limitovaného priestorového rozlíšenia ako SRS.

PET/CT pri NET

Na využitie lepšej technickej senzitivity a možnosti kvantitatívnej analýzy pomocou PET boli pre NET navrhnuté viaceré rádiofarmaká, pričom v súčasnosti je FDOPA jediným registrovaným PET-rádiofarmakom pre NET. V dohľadnom čase je pravdepodobná aj registrácia analógov SST pre PET. Obmedzene sú v rámci protokolov klinického výskumu k dispozícii 18-fluorodopamín (FDA) alebo sérotonín značený ^{11}C ako prekursor 5-hydroxytryptofánu. Pre zle diferencované neuroendokrinné karcinómy (NEC) s minimálnou alebo žiadnou hormonálnou produkciou a vysokou proliferačnou aktivitou je podobne ako pre „bežné“ karcinómy k dispozícii FDG (5, 6).

PET/CT s FDOPA pri NET

Diagnostické parametre jednotlivých rádiofarmak sa pri NET líšia v závislosti od typu a stupňa ich diferenciácie. Výsledky na úrovni pacienta sú dôležité najmä pri detekcii reziduálnej nádorovej masy po radikálnej liečbe. Kľúčovými elementmi na orientovanie liečby NET sú však výsledky diagnostickej metódy na úrovni lokality, respektíve lézie, ktoré umožňujú zhodnotiť skutočný lokoregionálny a vzdialený

rozsah ochorenia. Lepšia technická senzitivnosť PET v porovnaní s konvenčnou scintigrafiou je tak pri NET evidentnou výhodou.

Pri NET je benefit diagnostickej metódy hodnotený jej vplyvom na terapeutický manažment a jej potenciálom identifikovať terapeutický cieľ: akumulácia ^{123}I -MIBG léziami NET je podkladom na indikovanie internej rádioterapie pomocou ^{131}I -MIBG, akceptovanej pre niektoré typy NET a neuroblastóm. Podobne, pozitívny nález SRS alebo SRPET otvára možnosť na liečbu „studeným“ analógmi SST alebo na internú rádioterapiu pomocou ^{90}Y , respektíve ^{177}Lu značených analógov SST (7).

Takýto priamy vzťah diagnostiky a liečby neexistuje pre FDOPA ani pre FDG, čo však umožňuje v závislosti od typu NET ich využitie na restaging ochorenia po cielej liečbe. Hodnotenie terapeutického efektu ^{131}I -MIBG alebo analógov SST pomocou zodpovedajúceho diagnostického rádiofarmaka môže po terapeutickej eradikácii ich diagnostického cieľa aj napriek prípadnej perzistencii a dediferenciacii NET viesť k falošne negatívnemu nálezu. Hodnotenie liečby pomocou metabolického rádiofarmaka s odlišným diagnostickým cieľom tak môže byť nápomocné.

Patofyziologický podklad využitia FDOPA pri NET je ich schopnosť akumulovať, dekarboxylovať a uskladňovať aminokyseliny a ich biogénne amíny. Samotná realizácia PET/CT s FDOPA v súčasnosti nie je úplne štandardizovaná. Podľa väčšiny autorov (3, 8) je v rámci prípravy na vyšetrenie postačujúca dobrá hydratácia a lačnenie v trvaní 4 hodín. P ríjem cukru je možný, najmä u pacientov so sklonom k hypoglykémii. Falošne pozitívne nálezy v prípade zápalových lézií, ktoré sú relatívne časté pri PET/CT s FDG, sú pri PET/CT s FDOPA raritné. Opísaný bol jeden prípad falošne pozitívneho nálezu PET/CT s FDOPA u pacienta so sarkoidózou mediastinálnych lymfatických uzlín (9). Fyziologickú biodistribúciu FDOPA s homogénnou a symetrickou akumuláciou FDOPA v bazálnych gangliách s variabilnou homogénnou akumuláciou v pankrease, s biliárnou a renálnou exkréciou znázorňuje obrázok 1. Variabilná fyziologická akumulácia FDOPA v pankrease a biliárna exkrécia FDOPA môžu predstavovať problém pri interpretácii nálezov v daných oblastiach a nápomocné je včasné snímanie (približne 15 minút po intravenózne aplikácii FDOPA) pred objavením sa biliárnej exkrécie a fúzia funkčného PET a morfológie CT (respektíve MRI) obrazu. Celotelové snímanie je zvyčajne realizované 45 – 90 minút po intravenózne aplikácii FDOPA (8).

Obrázok 1. Fyziologická biodistribúcia FDOPA: homogéna a symetrická akumulácia FDOPA v bazálnych gangliách, variabilná akumulácia FDOPA v pankrease, biliárna a renálna exkrécia FDOPA



PET/CT s FDOPA pri jednotlivých typoch NET

PET/CT s FDOPA pri medulárnom karcinóme štítnej žľazy

Podľa dostupných výsledkov komparatívnych štúdií dosahuje FDOPA konzistentne najlepšie diagnostické parametre spomedzi všetkých rádiofarmak na funkčné zobrazenie medulárneho karcinómu štítnej žľazy (MTC) (3, 10). V porovnaní s morfológičným zobrazením poskytuje PET/CT s FDOPA výhodu lepšej špecifickosti detekcie (3, 10).

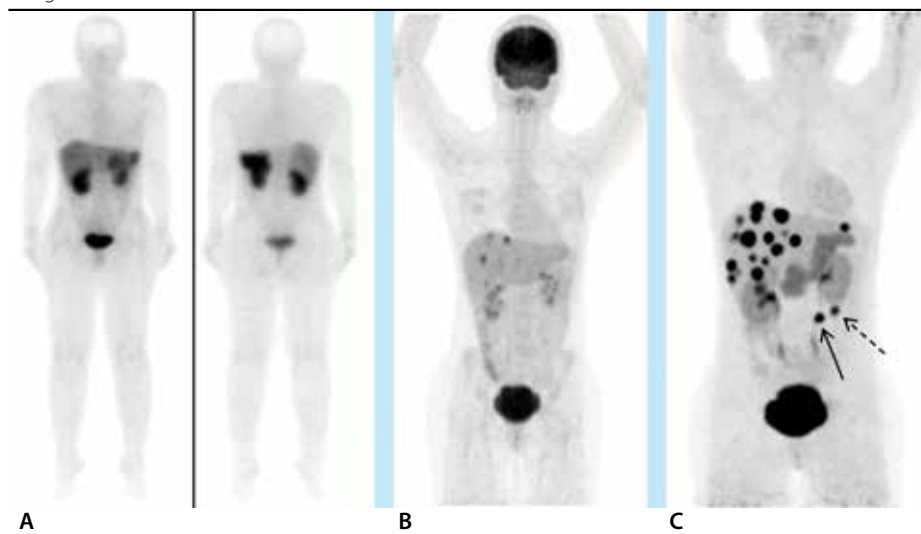
Celkovo, FDOPA je v súčasnosti najvýhodnejšie rádiofarmakum na detekciu lézií MTC (3, 10). Po tyroidektómii pre MTC je lokalizácia perzistentného ochorenia, respektíve okultnej recidívy pomocou PET/CT s FDOPA efektívna pri sérovej hladine Ctn viac ako 150 mg/ml reflektujúcej detegovateľnú nádorovú masu (11). V prípade negatívneho nálezu PET/CT s FDOPA je indikovaná PET/CT s FDG, najmä pri vysokých alebo rýchlo stúpajúcich sérových hladinách CEA indikujúcich nižší stupeň diferenciácie MTC (3, 10). Ak PET/CT s FDOPA ani s FDG neprinesú potrebnú diagnostickú informáciu, indikovaná je SRPET, ak je dostupná (3, 10). SRS môže byť užitočná, potrebné je však brať do úvahy jej horšiu technickú senzitivnosť (3).

Obrázok 2. Pečeňové metastázy NET u 42-ročnej asymptomatickej pacientky

A: Pri SRS (celotelová planárna SRS v prednej a zadnej projekcii) len minimálny nález zvýšenej expresie SSTR v známych hepatálnych léziách

B: Pri PET/CT s FDG (maximum intensity projection, MIP) niektoré pečeňové lézie vykazujú zvýšený glukózový metabolizmus, ale ani jedna z metód neumožnila identifikovať primárny NET

C: Pri PET/CT s FDOPA (MIP), boli vizualizované všetky známe pečeňové lézie, lokalizovaný bol primárny nádor (plná šípka) a metastáza v mezentériovej lymfatickej uzline. Histologicky bol potvrdený midgut-NET G2



PET/CT s FDOPA pri gastroenteropankreatických NET

Bronchiálne neuroendokrinné nádory

Bronchiálne neuroendokrinné nádory (BNET) sú histologicky klasifikované ako typické alebo atypické. O využití FDOPA pri BNET sú k dispozícii len minimálne údaje, podľa všetkých však na úrovni pacienta aj na úrovni lézie dosahuje SRPET lepšie diagnostické výsledky ako FDOPA (3). Typické BNET vykazujú vyššiu a selektívnejšiu akumuláciu analógov SST ako FDG, a opačná situácia je pozorovaná pri atypických BNET. Idiopatická neuroendokrinná pľúcna hyperplázia nevykazuje signifikantnú akumuláciu analógov SST ani FDG. Tieto údaje podporujú klasifikáciu BNET ako foregut-NET (NET pochádzajúcich z embryonálneho predného čreva) (12), ktoré typicky, v prípade dobrej diferenciácie, vykazujú vysokú expresiu SSTR.

Celkovo, na charakterizáciu bronchiálnej masy ako BNET je optimálna SRPET. V prípade atypického BNET je vhodná ako prvotíniová funkčná zobrazovacia metóda PET/CT s FDG (3).

Neuroendokrinné nádory pankreasu, žalúdka a duodena

Endokrinné pankreatické nádory (endocrine pancreatic tumour, EPT); NET žalúdka a duodena a zahŕňajú inzulínomy, gastrinomy, VIP-ómy, glukagonomy, somatostatínomy a nefunkčné NET (3).

Celkovo, v prípade diferencovaného EPT, NET žalúdka a duodena je najvhodnejšou prvotíniovou funkčnou zobrazovacou metódou SRPET (3). Výnimkou sú EPT s Ki-67 > 10 %, pri ktorých je výhodnejšie použitie PET/CT s FDG (13). Ak SRPET nie je dostupná, SRS môže priniesť potrebnú diagnostickú informáciu s limitmi danými technickou senzitivnosťou metódy. PET/CT s FDOPA môže byť užitočná v prípade negatívneho nálezu SRPET, najmä pri NET žalúdka alebo duodena (3).

Neuroendokrinné nádory tenkého čreva, colon ascendens a ľavej polovice colon transversum (midgut)

NET midgut pôvodu (z embryonálneho stredného čreva) pochádzajú z enterochromafinných Kulchitského buniek v Lieberkühnových kryptách tenkého čreva a majú vysokú tendenciu metastázovať lymfogénnou cestou do pečene. Midgut-NET zvyčajne produkujú sérotonín a tachykiníny a metastatické postihnutie pečene hormonálne aktívnym midgut-NET má za následok vznik karcinoidného syndrómu.

Celkovo, použitie PET/CT s FDOPA ako prvotíniovej funkčnej zobrazovacej metódy v manažmente NET midgut pôvodu umožňuje optimálny staging ochorenia a lokalizáciu primárneho nádoru, ak iníciaľne nebola známa (3). Pri midgut-NET boli potvrdené výhodnejšie diagnostické parametre PET/CT s FDOPA ako SRS. Komparatívne údaje so SRPET nie sú

k dispozícii, zhodnotenie expresie SSTR však umožňuje predvídať efekt liečby analógmi SST. Pozitívny nález PET/CT s FDG pri midgut NET identifikuje pacientov s nižšou diferenciáciou a horšou prognózou ochorenia (3, 14), a môže signalizovať aj synchronnu/metachrónnu malignitu (14, 15). Príklad využitia SRS, PET/CT s FDG a s FDOPA pri midgut-NET manifestujúcom sa pečeňovými metastázami znázorňuje obrázok 2.

NET pravej polovice colon transversum, colon descendens, sigmoideum a rektum (hindgut-NET)

Hindgut-NET (z embryonálneho zadného čreva) vykazujú zvyčajne vyšší stupeň agresivnosti ako midgut-NET (3). K dispozícii nie sú literárne údaje potvrdzujúce význam PET/CT s FDOPA v tejto indikácii.

Celkovo, FDG a/alebo SRPET umožňujú lokalizovať lézie hindgut-NET, aj keď údaje podporujúce význam vyšetrovaní pre manažment liečby nie sú k dispozícii (3).

Kongenitálny hyperinzulinizmus u detí

Kongenitálny hyperinzulinizmus u detí (congenital hyperinsulinism in infants, CHI) predstava osobitnú klinickú situáciu so život ohrožujúcimi hypoglykémiami patomorfologicky danú fokálnou alebo difúznou hyperpláziou beta buniek pankreasu bez evidentnej tumorózneho masu.

Celkovo, PET/CT s FDOPA PET má zásadný význam pri odlíšení fokálnej a difúznej formy CHI a umožňuje identifikovať kandidátov na kuratívny chirurgický výkon (3).

Paragangliómy a feochromocytóm

Extraadrenálne paragangliómy (PG) majú pôvod v gangliách sympatikového a parasympatikového autonómneho nervového systému. Feochromocytóm pochádza z chromafinných buniek drene nadobličiek. Referenčným rádiofarmakom pre PG a feochromocytóm je ¹²³I-MIBG. SRS je považovaná za komplementárnu funkčnú zobrazovaciu metódu pri metastatickom ochorení, najmä ak prichádza do úvahy liečba analógmi SST (16). PET/CT s FDOPA dosahuje dostatočnú diagnostickú presnosť pri všetkých typoch PG vrátane PG pri Von Hippel Landauovej chorobe (3) a dosahuje lepšie diagnostické parametre ako ¹²³I-MIBG, SRS, MRI alebo CT (3, 8). Mutácia subjednotky D enzýmu sukcinátdehydrogenázy (SDH-D) je asociovaná s dobrou senzitivnosťou FDOPA pre lézie PG, naopak, mutácia subjednotky B sukcinátdehydrogenázy (SDH-B) je asociovaná s agresívnym fenotypom

PG, obmedzenou senzitivnosťou FDOPA a dobrou senzitivnosťou FDG (3, 8).

Celkovo, v prípade paragangliómu alebo feochromocytómu je PET/CT s FDOPA vhodná ako prvolíniové funkčné zobrazovacie vyšetrenie. U pacientov s klinicky agresívnou formou ochorenia alebo so známou mutáciou SDH-B je vhodnou prvolíniovou funkčnou zobrazovacou metódou PET/CT s FDG alebo s FDA, ak je dostupný (3, 8).

Karcinóm z Merkelových buniek

Karcinóm z Merkelových buniek (Merkel cell carcinoma, MCC) je zriedkavý agresívny NET z bazálnych vrstiev epidermis. MCC zdieľa niektoré vlastnosti s kožnými melanómami a malobunkovým karcinómom pľúc, pri ktorých bola potvrdená variabilná akumulácia FDOPA, senzitivnosť funkčného zobrazenia MCC je však lepšia s FDG (3). Zriedkavé falošne negatívne nálezy PET/CT s FDG pri MCC sú dané pravdepodobne fenotypom MCC s vyšším stupňom diferenciácie a menej vyznačeným glukózovým metabolizmom (17).

Celkovo, pri MCC je ako prvolíniová funkčná zobrazovacia metóda odporúčaná PET/CT s FDG. V prípade jej negatívneho nálezu ostáva na zváženie SRPET, ak je dostupná (3).

Malobunkový karcinóm pľúc

Na staging malobunkového karcinómu pľúc (small cell lung cancer, SCLC) je rutinne využívaná PET/CT s FDG. SCLC vykazuje aj niektoré vlastnosti NET a bolo predpokladané, že PET/CT s FDOPA by mohla byť užitočná, najmä pri detekcii mozgových metastáz, pri ktorej FDG z dôvodu jej vysokej fyziologickej akumulácie v mozgovej kôre dosahuje suboptimálnu senzitivnosť. V porovnávacích štúdiách však bola pri stagingu SCLC pre FDOPA konštatovaná nižšia senzitivnosť ako pre FDG (18, 19).

Celkovo, referenčným PET rádiofarmakom pre SCLC je FDG a význam FDOPA v tejto indikácii nebol potvrdený.

Neuroendokrinné nádory ostatných orgánov

Neuroendokrinná diferenciácia môže byť pozorovaná v prípade nádorov pochádzajúcich z viacerých orgánov, dostupné sú však len údaje pre karcinóm týmu a karcinóm prostaty; PET/CT s FDOPA sa v tejto indikácii na základe limitovaných dostupných údajov nejaví byť klinicky užitočná (3).

Celkovo, pri týchto nádoroch je najvýhodnejšou prvolíniovou funkčnou zobrazovacou

metódou PET/CT s FDG (3). Pri neuroendokrinnom karcinóme prostaty možno získať potrebnú klinickú informáciu aj pomocou PET/CT s 18-fluórcholínom (3).

Lokalizácia origa pri metastatickom NET neznámeho pôvodu

Aj keď kuratívna liečba v prípade metastatického NET neznámeho pôvodu (CUP NET) zvyčajne nie je možná, lokalizácia origa má význam, pretože pre niektoré typy metastatických NET je k dispozícii cieľná liečba (20).

Celkovo, FDOPA, FDG a SRPET umožnia detegovať primárny NET u signifikantného počtu pacientov s CUP NET. Sekvencia týchto vyšetrení sa riadi klinickým nálezom, sérovou hladinou onkomarkerov, imunohistochemickým nálezom a tiež dostupnosťou jednotlivých rádiofarmák. V prípade konkomitantného infekčného a/alebo zápalového ochorenia je preferovaným rádiofarmakom FDOPA, pretože vykazuje vyššiu špecifickosť pre NET ako FDG a analógy SST. Pri indikácii a interpretácii funkčných zobrazovacích vyšetrení pri CUP NET je tiež potrebné brať do úvahy prípadnú nešpecifickú eleváciu onkomarkerov NET, najmä CgA.

Príklad lokalizácie origa pri CUP NET manifestujúcim sa metastázami v pečeni pomocou SRS, PET/CT s FDG a s FDOPA znázorňuje obrázok 2.

Záver

FDOPA ako marker katecholamínovej metabolickú cesty vykazuje v porovnaní s ostatnými dostupnými rádiofarmakami pre funkčné zobrazenie NET konzistentne najvýhodnejšie diagnostické parametre pri lokalizácii lézií medulárneho karcinómu štítnej žľazy, midgut-NET, pri NET produkujúcich katecholamíny a pri detekcii fokálnej formy hyperinzulinizmu u detí. FDOPA neidentifikuje substrát pre cieľnú liečbu, môže však slúžiť na hodnotenie jej efektu.

Literatúra

1. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:1083–92.
2. Lebtahi R, Cadiot G, Delahaye N, et al. Detection of bone metastases in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors: bone scintigraphy compared with somatostatin receptor scintigraphy. *J Nucl Med*. 1999;40(10):1602–8.
3. Balogova S, Talbot JN, Nataf V, et al. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(6):943–66.
4. Janson ET, Westlin JE, Eriksson B, et al. [111In-DTPA-D-Phe] octreotide scintigraphy in patients with carcinoid tumours:

the predictive value for somatostatin analogue treatment. *Eur J Endocrinol*. 1994;131(6):577–81.

5. Adams S, Baum R, Rink T, et al. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med*. 1998;25(1):79–83.

6. Pasquali C, Rubello D, Sperti C, et al. Neuroendocrine tumour imaging: can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior. *World J Surg Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1998;22:588–92.

7. Bomanji JB, Papanthasiou ND. 111In-DTPA-octreotide (Octreoscan), 131I-MIBG and other agents for radionuclide therapy of NETs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39Suppl 1:S113–25.

8. SmPC FDOPA [online]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65933346&typedoc=R&ref=R0215088.htm>.

9. Becherer A, Novotny C, Leitha T. An unusual pitfall in 18F-FDOPA – PET. *Nuklearmedizin*. 2005;44:A197.n°23.

10. Slavikova K, Montravers F, Treglia G, et al. What is currently the best radiopharmaceutical for the hybrid PET/CT detection of recurrent medullary thyroid carcinoma? *Curr Radiopharm*. 2013;6(2):96–105.

11. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565–612.

12. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963;2:238–9.

13. Abgral R, Lebourleux S, Déandreis D, et al. Performance of (18F)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 (≥10%) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):665–71.

14. Montravers F, Nataf V, Bartovic M, et al. La TEP destumeurs neuroendocrines de l'intestin grele. *Médecine Nucléaire*. 2014;38(4):235–239.

15. Fiebrich HB, Brouwers AH, Koopmans KP, et al. Combining 6-fluoro-[18F]-dihydroxyphenylalanine and [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for distinction of non-carcinoid malignancies in carcinoid patients. *Eur J Cancer*. 2009;45(13):2312–5.

16. van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, et al. [(123I)] metaiodobenzylguanidine and [(111In)]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:685–93.

17. Belhocine T, Pierard GE, Frühling J, et al. Clinical added-value of 18FDG PET in neuroendocrine-Merkel cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2006;16(2):347–52.

18. Jacob T, Grahek D, Younsi N, et al. Positron emission tomography with [(18F)]FDOPA and [(18F)]FDG in the imaging of small cell lung carcinoma: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:1266–9.

19. Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:1614–20.

20. Miljković MD, Girotra M, Abraham RR, et al. Novel medical therapies of recurrent and metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Dig Dis Sci*. 2012;57(1):9–18.

Doc. MUDr. Soňa Balogová, PhD.

Klinika nukleárnej medicíny
LF UK a OÚSA

Heydukova 10, 812 50 Bratislava
sona.balogova@ousa.sk

