

Técnicas de imagen en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

M. A. Muros de Fuentes

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Introducción

Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP) son un grupo heterogéneo de tumores en cuanto a su localización, extensión y agresividad. Presentan algunas características comunes: tienen mecanismos de captación de neuroaminas en la membrana celular y/o receptores específicos. Estas propiedades son de gran utilidad en la localización, diagnóstico y tratamiento de dichos tumores. Son necesarias habitualmente la combinación de una o varias técnicas morfológicas y funcionales tanto para el diagnóstico inicial, como para la monitorización de la enfermedad y el asesoramiento de la respuesta terapéutica. La gammagrafía de receptores de somatostatina se ha convertido en uno de los procedimientos de imagen que tienen más valor en la identificación y estadiaje de los TNEGEP. La resonancia magnética (RM), la tomografía helicoidal computerizada (TAC), los ultrasonidos por vía endoscópica o intraquirúrgicos son muy utilizados en la localización precisa de los TNEGEP y en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Más recientemente, la Tomografía por emisión de positrones (PET) esta aumentando su papel en el diagnóstico de estos tumores, aunque sus indicaciones y utilidad real estan todavía por definir.

Gammagrafía de receptores de somatostatina

Los receptores para la somatostatina son glicoproteínas de membrana relacionadas estructuralmente entre sí. Hasta el momento, se han aislado cinco tipos de receptores diferentes (R-SS1 al R-SS5) cuya expresión difiere según el tipo tumoral^{1, 2}. Los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP) expresan, en mayor o menor grado estos recep-

tores. El ¹¹¹In-(DTPA-D-Phe)-octreótido (octreoscan®), un análogo de la somatostatina marcado con ¹¹¹In, muestra afinidad por los subtipos segundo y quinto, lo que permitió el desarrollo de la gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS) 3. Se ha comprobado que en tumores neuroendocrinos con alta proporción de R-SS como es el caso de TNEGEP hay una buena correlación entre los resultados obtenidos en la gammagrafía realizada al paciente y la expresión de receptores en el tumor in vitro, y también entre la positividad de la gammagrafía y la respuesta al tratamiento con análogos de la somatostatina^{2, 4, 5, 6}. Sin embargo, la gammagrafía no tendrá buenos resultados en tumores con baja densidad de receptores, o aquellos que expresen un subtipo de receptor diferente al R-SS^{2, 3}.

Según Sundin y cols⁷ las principales indicaciones de la GRS en TNEGEP son: la visualización de tumores ocultos, la estadificación de la enfermedad, el apoyo en la localización del tumor y las metástasis durante la cirugía, y la posibilidad de tratamiento con análogos de la somatostatina.

La sensibilidad de la GRS en la detección de TNEGEP (pancreáticos y carcinoides) ha sido bien analizada en la literatura científica. En un estudio prospectivo que compara la utilidad de la gammagrafía con otras técnicas, la GRS localiza el gastrinoma primario en el 56% de los pacientes, y tiene mayor sensibilidad que cualquier estudio convencional incluida la angiografía⁸. La sensibilidad global de la GRS en la detección del tumor primario en el caso de los TNEGEP oscila entre el 80-89% según los estudios. En el caso de los insulinomas, parece confirmada la baja sensibilidad en la detección del tumor primario, aunque es de utilidad en la detección de las metástasis^{8, 9, 10}.

La gammagrafía también es de utilidad en el diagnóstico de extensión de los TNEGEP. Localiza metástasis hepáticas en el 92% de los pacientes frente al 83% de pacientes en el caso de las técnicas de imagen convencional. En pacientes con tumores carcinoides, la GRS muestra igualmente mayor sensibilidad que el resto de las técnicas de imagen convencionales^{11, 12, 13, 14}. Chiti y cols 11 en un estudio realizado en 115 pacientes con TNEGEP (76 carcinoides y 29 pancreáticos)

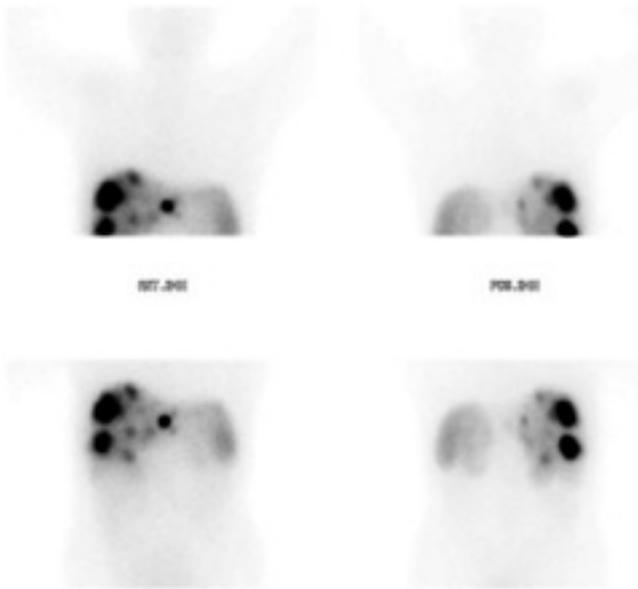


Figura 1.— Paciente que debuta con clínica de diarrea acuosa y elevación de péptido intestinal vasoactivo (VIP) en diciembre de 1996. En abril de 1997 se extirpa un tumor neuroendocrino pancreático de 6cm de diámetro, encapsulado (Vipoma). Desde mayo de 2002 padece un empeoramiento del estado general con reaparición de la diarrea líquida. Se realiza una gammagrafía con octreoscan que muestra múltiples depósitos focales de trazador en los segmentos II, III, IV, VIII, VII y VI hepáticos compatibles con metástasis hepáticas, que se confirman posteriormente con otras técnicas de imagen.

encuentran una sensibilidad para la detección del tumor primario del 62%, 43% y 36% para la GRS, TAC y ECO respectivamente. En este estudio, la GRS tiene una sensibilidad del 90% para la detección de metástasis hepáticas comparada con el 78% de la TAC. Varios estudios han demostrado que la GRS puede detectar mayor número de metástasis hepáticas por paciente que las técnicas de imagen convencional^{13, 14, 16}. La producción de metástasis a distancia (linfáticas u óseas) desde el hígado es de gran trascendencia clínica en los TNEGEP, dado que su presencia afecta al pronóstico y tratamiento. La mayoría de los estudios en pacientes con tumores carcinoides^{13, 14} y tumores pancreáticos¹² demuestran que la GRS tiene una mayor sensibilidad para detectar metástasis extrahepáticas (linfáticas u óseas) que los estudios convencionales.

Las imágenes obtenidas en la GRS deben incluir cabeza y cuello, tórax y abdomen, en proyecciones anterior y posterior, a las 4 y 24 horas de la administración del radiofármaco^{15, 16, 17, 18}. Es recomendable esperar, entre 15 días o un mes, según la pauta de tratamiento del paciente, entre la administración de la última dosis de análogos de la somatostatina y la realización de la exploración. La sensibilidad de la GRS en el diagnóstico de TNEGEP está condicionada a la obtención de imágenes de SPECT abdominal a las 24h^{17, 18}. La SPECT incrementa la sensibilidad tanto en la detección del tumor primario como de las metástasis hepáticas, abdominales extrahepáticas y extraabdominales^{19,20}.

Entre las limitaciones de la GRS se encuentran el que la tasa de detección esta condicionada por el tamaño del tumor,

y frecuentemente falla en la detección de tumores menores de 1cm de diámetro mayor. Este último aspecto esta implicado en la baja tasa de detección de los insulinomas, generalmente, de pequeño tamaño. Otra limitación de la GRS reside en la dificultad para ofrecer una localización precisa de los focos torácicos o abdominales detectados debido a la falta de referencias anatómicas en las imágenes. La disponibilidad, cada vez mayor, de técnicas híbridas SPECT/TAC o SPECT/RM ha cambiado drásticamente este aspecto. El uso de imágenes de fusión SPECT/TAC ha añadido valor diagnóstico a la GRS cambiando el seguimiento en el 14- 66% de los casos respecto a la GRS con SPECT aislado^{21, 22, 23}.

En un estudio diseñado prospectivamente para analizar la especificidad de la GRS en el estudio de los TNE 24, se ha demostrado que la tasa de resultados falsos positivos puede alcanzar el 12%, siendo las localizaciones extra-abdominales las que con más frecuencia pueden inducir a error. La GRS tiene una elevada especificidad alrededor del 86%, y si se considera adecuadamente el contexto clínico del paciente, sólo el 2,7% de los falsos positivos modificarían el manejo clínico posterior del paciente 24.

Existen numerosos estudios que demuestran que la incorporación de la GRS cambia de manera fundamental el seguimiento clínico de los pacientes con TNEGEP. El seguimiento clínico de los pacientes de gastrinoma se modificó en el 24% de los pacientes tras los resultados de la GRS 25. En otros estudios, se han señalado unas cifras que oscilan entre el 12-53% de porcentaje de cambio del seguimiento en los pacientes con TNE pancreáticos y carcinoides^{11, 14}. Teniendo en cuenta los resultados expuestos anteriormente, el uso de la GRS es esencial para el seguimiento adecuado de pacientes con TNEGEP en diferentes estadios. Sin su uso, se tomaran decisiones diagnóstico-terapéuticas equivocadas en el 12-53% de los pacientes. Debido a su elevada sensibilidad, especificidad, y su habilidad para realizar las imágenes de todas las áreas del cuerpo al mismo tiempo, la GRS es actualmente recomendada como la primera técnica de imagen que debe realizarse en pacientes con sospecha de TNEGEP^{24, 25, 11, 14, 26}.

El ¹¹¹In-DTPA octreótido y el octreótido marcado con ¹¹²Sr se han utilizado para la detección intraoperatoria de los tumores neuroendocrinos. La exploración con sonda de detección gamma es capaz de identificar el 57% más de TNEGEP si se compara con la exploración manual aislada por parte del cirujano²⁷. Además, la sonda permite identificar aquellas lesiones de tamaño comprendido entre 0.5 -1 cm con mayor eficiencia, tamaños en los que el resto de las técnicas de imagen fallan generalmente²⁸.

Tomografía por emisión de positrones

La ¹⁸F-FDG fue el primer trazador utilizado en la tomografía por emisión de positrones y refleja en sus imágenes el incremento de captación de glucosa en las células de los tumores malignos. Teniendo en cuenta que la mayoría de los TNEGEP son bien diferenciados y son tumores de crecimiento lento, la ¹⁸F-FDG-PET sólo estaría indicada en el caso de TNE poco diferenciados, con gran actividad proliferativa y que no expresan receptores de somatostatina⁷. Otros trazadores

PET como el ^{11}C -5-HTP y ^{11}C -DOPA aportan información diagnóstica en la visualización de tumores pequeños y recurrencias⁷. Nuevos radiofármacos PET son la ^{18}F -L-DOPA y el ^{68}Ga -octreotido, que junto al ^{11}C -5-HTP, han mostrado resultados prometedores en pequeños grupos de pacientes²⁹. Sin embargo, el papel de la tomografía por emisión de positrones en el diagnóstico o seguimiento de los TNEGEP necesita ser mejor evaluado en el futuro.

Endoscopia y ecografía endoscópica en el diagnóstico de los TNEGEP

La endoscopia juega un papel fundamental en el diagnóstico de los tumores carcinoides gástricos debido a su habilidad para identificar, biopsiar y reseccionar las lesiones. Los TNE gástricos o carcinoides pueden ser de tres tipos, según la patología gástrica de base: tipo I, si se desarrollan sobre una gastritis atrófica; tipo II, asociado al síndrome de Zollinger-Ellison y MEN, y tipo III esporádico. El desarrollo de la ecografía endoscópica ha incrementado, además, el papel de la endoscopia debido a que aporta imágenes de alta resolución de lesiones situadas dentro y adyacentes al tracto gastrointestinal. Los TNE presentan un típico patrón isoecoico y con esta técnica se puede determinar la profundidad de invasión en la pared gástrica y proporcionar un estadiaje. Igualmente, la ecografía lineal, obteniendo imágenes sagitales de una pared, permite dirigir la punción aspiración dentro de la lesión primaria ó ganglios sospechosos³⁰. El papel principal de la ecografía endoscópica en el tratamiento de los carcinoides gástricos es determinar si la lesión esta localizada en la mucosa o submucosa y es por lo tanto susceptible de resección vía endoscópica. Este tipo de técnicas es muy útil en la variante tipo I benigna de carcinoides gástrico y requiere el uso de equipos especializados³¹.

Los TNEGEP duodenales pueden crecer en la mucosa o submucosa, pero generalmente, son difíciles de ver endoscópicamente. La detección y el estadiaje de los TNEGEP duodenales y ampulares puede realizarse con ecografía endoscópica radial o lineal. La ecografía endoscopia radial proporciona unas imágenes más precisas desde el punto de vista de tridimensional, ayudando al endoscopista y cirujano en la localización más precisa de las lesiones. La ecografía endoscópica lineal tiene la ventaja de poder dirigir la PAAF de la lesión primaria, los ganglios linfáticos sospechosos y las lesiones hepáticas. La ecografía endoscópica es fundamental para planificar la resección endoscópica de los TNE de la mucosa o ampulares³².

La ecografía endoscópica con doppler color sobresale en la identificación de los TNE en el área pancreática y peripancreática con una sensibilidad del 80% aproximadamente^{31,32}. La apariencia de patrón isoecoico homogéneo y de bordes bien definidos es casi diagnóstica de los TNE pancreáticos. En general, la ecografía endoscópica aislada proporciona una sensibilidad y especificidad del 80%, y es de especial interés en la localización de los insulinomas^{31, 32}. El desarrollo de la ecografía intraoperatoria puede mejorar la sensibilidad para la identificación de lesiones pequeñas o lesiones múltiples en el páncreas en más de un 97% de los casos, facilitando enormemente la labor del cirujano³³.

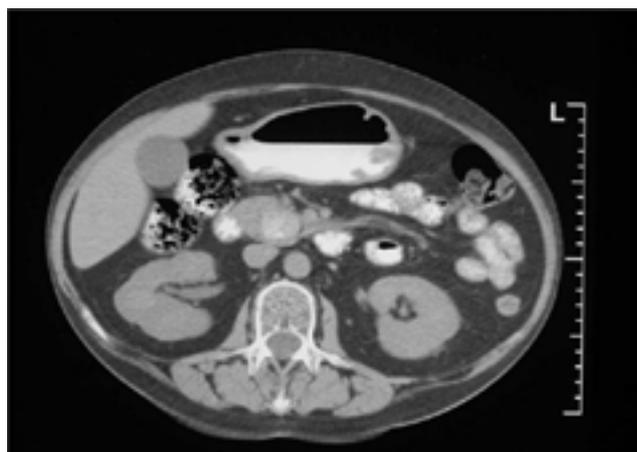


Figura 2A 1.— TAC: lesión pancreática

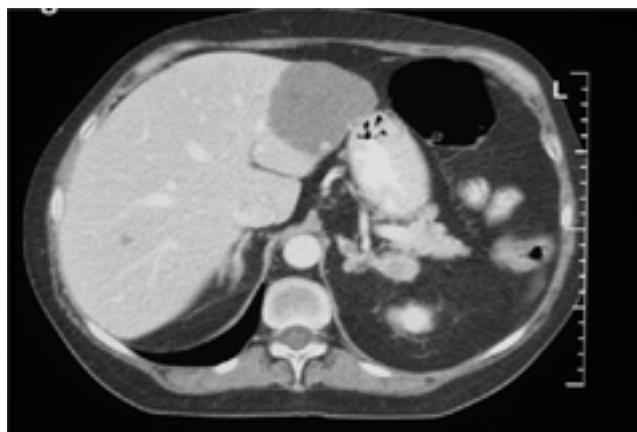


Figura 2A 2.— TAC: Hemangioma hepático

Figura 2A.— Mujer de 47 años con hallazgo de incidentaloma pancreático diagnosticado por ECO durante un ingreso hospitalario en 2002. El TAC helicoidal muestra dos lesiones pancreáticas, una en cabeza pancreática y otra necrosada de menor tamaño en cuerpo (2A 1) y una lesión hepática compatible con angioma (2A 2).

Tomografía computerizada y resonancia magnetica en el seguimiento de los TNEGEP

La TAC es la técnica más empleada para la detección y estadiaje de los tumores carcinoides bronquiales y gastrointestinales, quedando reservada posteriormente la RM para la resolución de problemas específicos. Estas técnicas de imagen son menos útiles en el diagnóstico de localización de los pequeños tumores gástricos, de intestino delgado o colon, pero son fundamentales en el estadiaje de la enfermedad. Igualmente, la TAC es la técnica más usada en la monitorización de la terapia, en el seguimiento evolutivo de los pacientes y en los ensayos clínicos de nuevos fármacos.

La TAC multidetector ha permitido una mejor optimización de los protocolos de adquisición con las siguientes ventajas: 1) tiempo más corto de estudio, lo que disminuye los

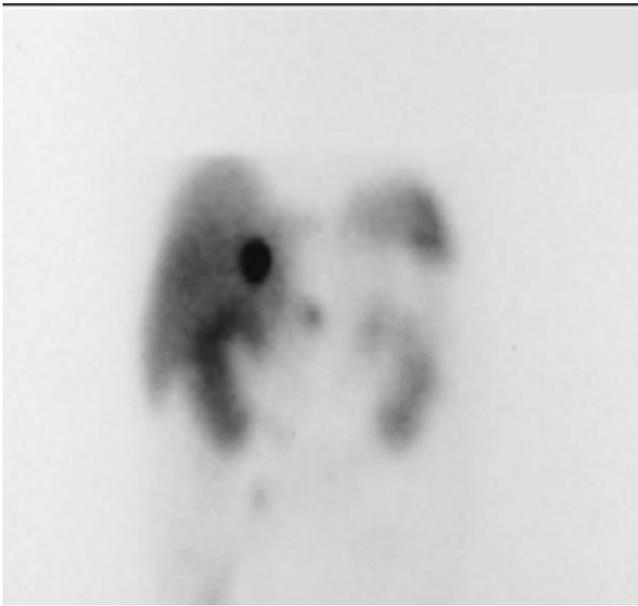


Figura 2B1.— Gammagrafía abdomen

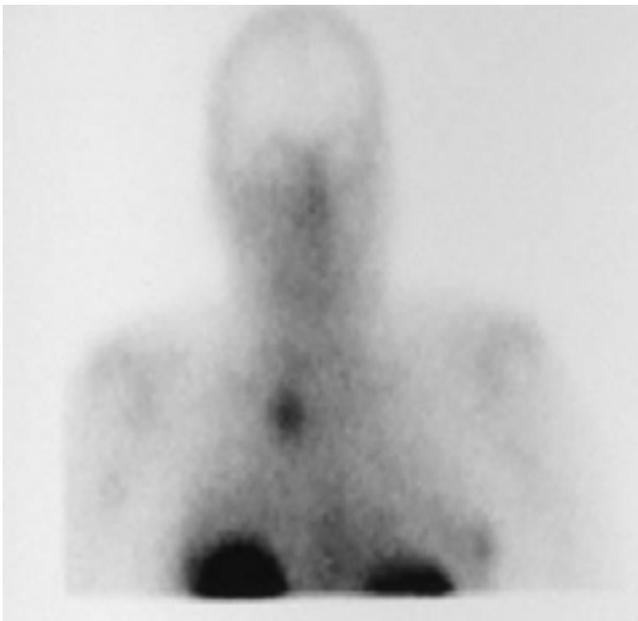


Figura 2B2.— Gammagrafía tórax

Figura 2 B.— La Gammagrafía con Octreoscan informa un foco de captación a nivel de Mediastino superior, otro a nivel de línea media abdominal y caudal al polo inferior de riñón derecho que puede corresponderse con páncreas, y otro foco a nivel de segmento IV hepático compatible con una metástasis hepática.

artefactos debidos a movimientos del paciente 2) obtención de imágenes en fase arterial excelentes debidas a la técnica de inyección del bolo 3) posibilidad de reformatear las imágenes en cortes más finos, mejorando la resolución, y permitiendo la visualización en diferentes planos anatómicos.

Los TNE pancreáticos son generalmente pequeños en el

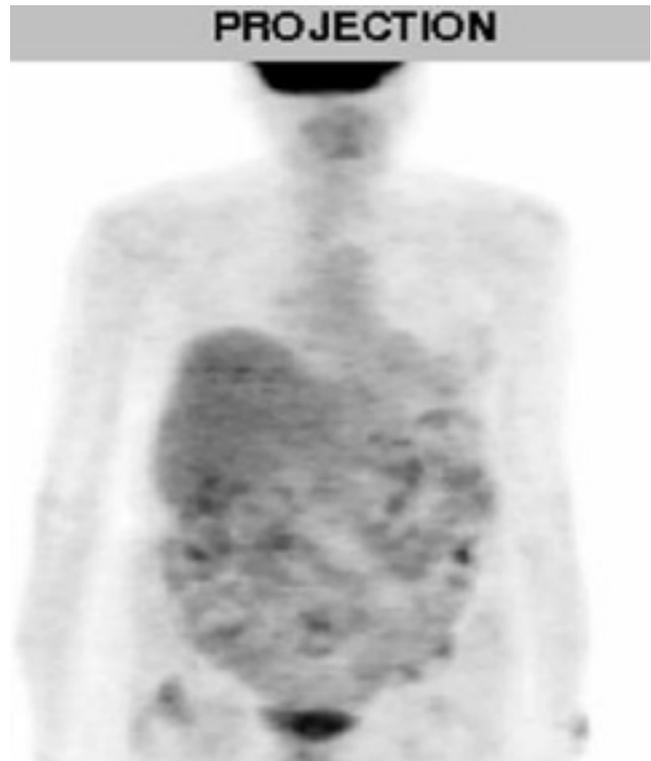


Figura 2C.— Las imágenes de PET no identificaron la lesión hepática. La paciente se interviene, confirmándose la presencia de un adenoma de paratiroides y un glucagonoma pancreático en el seno de un MEN. Ante la discordancia de hallazgos entre TAC y Gammagrafía con Octreoscan, y la sospecha de una metástasis hepática, se interviene en Diciembre 2004 y se realiza una hepatectomía izquierda (segm. IV y II). Se confirma la presencia de una metástasis hepática de glucagonoma (19mm) y de un Hemangioma cavernoso.

momento del diagnóstico, sin que se aprecien alteraciones visibles en el contorno del páncreas. Generalmente, son sutiles y poco contrastados (isodensos) respecto al tejido circundante en las imágenes pre-contraste, y se resaltan mucho tras la inyección del mismo. El contraste de la lesión respecto al páncreas es mejor generalmente en la fase arterial. Sin embargo, la fase venosa portal aporta una identificación más fiable de los tumores de los islotes celulares. Por todo lo anterior, la realización de la TAC con doble fase, comenzando las imágenes a los 30-70 segundos tras la inyección intravenosa del medio de contraste, es el protocolo recomendado para mejorar la sensibilidad de la exploración^{34, 35}.

La RM ha experimentado grandes mejoras tecnológicas durante la pasada década. La resonancia magnética se utiliza frecuentemente en la detección de los TNE pancreáticos, y es complementaria a la TAC. Se puede utilizar simplemente como confirmación de los hallazgos de la TAC o para localizar una lesión sospechosa por otros métodos que no ha sido localizada con la TAC.

El protocolo ideal en el estudio de los TNEGEP es la ob-

tención de imágenes de campo pequeño del páncreas con un grosor de corte fino, y también, imágenes de campo amplio que incluyan el hígado, para valorar o descartar la presencia de metástasis hepáticas. Se puede usar un agente para disminuir el peristaltismo y los artefactos por movilización del intestino. El protocolo debe incluir imágenes axiales en T1, T1 con saturación de grasa, T2 y T2 con saturación de grasa. Igualmente, deben obtenerse imágenes dinámicas con gadolinio y finalmente imágenes axiales tardías tras la inyección de contraste. Las lesiones pancreáticas han sido detectadas mediante RM con una sensibilidad superior al 94%, aunque esta sensibilidad cae mucho de nivel en lesiones extrapancreáticas^{36, 37}. El empleo de medios de contraste específicos para hígado como el mangafodipir-trisodio (Teslascan®), mejora la detección de las metástasis hepáticas de los TNEGEP³⁸.

Bibliografía

- Blok D, Feitsma RIJ, Vermeij P, Pauwels EJK. Peptide radiopharmaceuticals in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:1511-20.
- Reubi JC. Neuropeptide receptors in health and disease: the molecular basis for in vivo imaging. *J Nucl Med* 1995; 36:1825-35.
- Jhon M, Meyerhof W, Richter D, Waser B, Schaefer JC, Scherübl H, et al. Positive somatostatin receptor scintigraphy correlated with the presence of somatostatin receptor subtype 2. *Gut* 1996; 38:33-9.
- Lamberts SWJ, Hofland LJ, van Koetsveld PM, Reubi JC, Bruining HA, Bakker WH, et al. Parallel in vivo and in vitro detection of functional somatostatin receptors in human endocrine pancreatic tumors: consequences with regard to diagnosis, localization, and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:566-74.
- Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, de Jong RJB, Dop FJ, Reubi JC, et al. Somatostatin receptors in gastroenteropancreatic tumors: an overview of European results. *Ann NY Acad Sci* 1994; 733:416-24.
- Kvols LK, Reubi JC. The presence of somatostatin receptors in malignant neuroendocrine tumor tissue predicts responsiveness to octreotide. *Yale J Biol Med* 1992; 65:505-12.
- Sundin A, Garske U, Orlefors H. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:69-85.
- Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, et al. 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.
- Jamar F, Fiasse R, Leners N, Pauwels S. Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patients management. *J Nucl Med* 1995; 36:542-9.
- Cadiot G, Lebtahi R, Sarda L, Bonnaud G, Marmuse JP, Vissuzaine C, et al. Preoperative detection of duodenal gastrinomas and peripancreatic lymph nodes by somatostatin receptor scintigraphy. *Gastroenterology* 1996; 111:845-54.
- Chiti A, Fanti S, Savelli G, Romeo A, Bellanova B, Rodari M, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:1396-403.
- Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC, Chen CC, Sutliff VE, Yu F, Serrano J, Venzon DJ, Jensen RT. Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their detection, frequency, location, and effect of their detection on management. *J Clin Oncol* 1998; 16:1040-53.
- 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; 20:162-7.
- Gotthardt M, Dirkmorfeld LM, Wied MU, Rinke A, Béhé MP, Schlieck A, et al. Influence of Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT/MRI on the Clinical Management of Patients with Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: An Analysis in 188 Patients. *Digestion* 2003; 68:80-85.
- Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Pauwels S, Kvols LK, Reubi JC. Somatostatin receptor scintigraphy. En: Freeman LM, ed. *Nuclear Medicine Annual* 1995. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1995. p. 1-50.
- Olsen JO, Pozderac RV, Hinkle G, Hill T, O'Dorisio TM, Schirmer WJ, et al. Somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors with indium-111 pentetreotide (OctreoScan) *Semin Nucl Med* 1995; 25:251-61.
- Mateos JJ, Pons F, Fuster D, Vidal-Sicart S, Lomeña F, Herranz R. 111In-pentetreótida en el estudio de tumores que expresan receptores para la somatostatina. *Rev Esp Med Nucl* 1999; 18:325-30.
- Banzo SJ, Abós MD, Prats E, García F, Razola P. Scintigraphy of somatostatin receptors in the diagnosis and staging of neuroendocrine tumors of the digestive tract and pancreas. *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19:225-41.
- Schillaci O, Scopinaro F, Angeletti S, Tavoloro R, Danieli R, Annibale B, et al. SPECT improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in abdominal carcinoid tumors. *J Nucl Med* 1996; 37:1452-6.
- Corleto VD, Scopinaro F, Angeletti S, Materia A, Basso N, Poletini E, et al. Somatostatin receptor localization of pancreatic endocrine tumors. *World J Surg* 1996; 20:241-4.
- Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Engel A, et al. SPECT/CT hybrid imaging with 111In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:565-73.
- Ingui CJ, Shah NP, Oates ME. Endocrine neoplasm scintigraphy: added value of fusing SPECT/CT images compared with traditional side-by-side analysis. *Clin Nucl Med* 2006; 31:665-72.
- Roach PJ, Schembri GP, Ho Shon IA, Bailey EA, Bailey DL. SPECT/CT imaging using a spiral CT scanner for anatomical localization: Impact on diagnostic accuracy and reporter confidence in clinical practice. *Nucl Med Commun* 2006; 27:977-87.
- Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, et al. Specificity of somatostatin scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med* 1999; 40:539-53.
- Cadiot G, Bonnaud G, Lebtahi R, Sarda L, Ruzsiewicz P, Le Guludec D, Mignon M. Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. Groupe de Recherche et d'Etude du Syndrome de Zollinger-Ellison (GRESZE). *Gut* 1997; 41:107-14.
- Jamar F, Fiasse R, Leners N, Pauwels S. Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patients management. *J Nucl Med* 1995; 36:542-9.
- Ohrvall U, Westlin JE, Nilsson S, Juhlin C, Rastad J, Lundqvist H, et al. Intraoperative gamma detection reveals abdominal endocrine tumors more efficiently than somatostatin receptor scintigraphy. *Cancer* 1997; 80 (12 Suppl):2490-4.
- Adams S, Baum RP. Intraoperative use of gamma-detecting probes to localize neuroendocrine tumors Q. *J Nucl Med* 2000; 44:59-67.

- 29 Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Mäcke 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; 5:42-8.
- 30 Rosch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr, Yasuda K et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Engl J Med* 1992; 326:1721-6.
- 31 Fein J, Gerdes H. Localization of islet cell tumors by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1992; 103:711-2.
- 32 Ueno N, Tomiyama T, Tano S, Wada S, Aizawa T, Kimura K. Utility of endoscopic ultrasonography with color Doppler function for the diagnosis of islet cell tumor. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:772-6.
- 33 Grant CS. Surgical aspects of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 38:28533-54.
- 34 Stafford-Johnson DB, Francis IR, Eckhauser FE, Knol JA, Chang AE. Dual-phase helical CT of nonfunctioning islet cell tumours. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22:335-9.
- 35 Van Hoe L, Gryspeerdt S, Marchal G, Baert AL, Mertens L. Helical CT for the preoperative localization of islet cell tumors of the pancreas: value of arterial and parenchymal phase images. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165:1437-9.
- 36 Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol* 2001; 74:968-73.
- 37 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; 214:483-90.
- 38 Eser G, Karabacakoglu A, Karakose S, Eser C, Kayacetin E. Mangafodipir trisodium-enhanced magnetic resonance imaging for evaluation of pancreatic mass and mass-like lesions. *World J Gastroenterol* 2006; 12:1603-6.