

Nukleáris medicinai módszerek a hasnyálmirigy-daganatok diagnosztikájában

KÉPES ZITA¹, GARAI ILDIKÓ^{1,2}, BORBÉLY KATALIN³

¹Orvosi Képzőképző Klinika, Nukleáris Medicina Tanszék, ²ScanoMed Orvosi Diagnosztikai Oktató és Kutató Kft., ³Országos Onkológiai Intézet, PET/CT Ambulancia, Budapest

Levelezési cím:

Prof. Dr. Borbély Katalin, az MTA Doktora, Országos Onkológiai Intézet, PET/CT Ambulancia, 1122 Budapest, Ráth György 7–9.
Tel.: 36-1-2248600/3468, 3374. E-mail: katalin.borbely@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2021. május 29.

Elfogadva:

2021. június 21.

A hasnyálmirigy-rák prognózisa szorosan összefügg a daganatok hisztológiai eredetével és a betegség stádiumával. Mivel a betegség a felismerés idejében, a legtöbb esetben előrehaladott, a kezelési lehetőségek korlátozottak. A nukleáris medicina hibrid technikái (SPECT/CT, PET/CT, PET/MR) és a különböző terápiák fejlesztése fontos szerepet játszik a hasnyálmirigy-daganatok diagnosztikájában és kezelésében. A mérések hasznosak a biológiai viselkedés jellemzésében, amelyek segítségével a daganatok korai stádiumban felismerhetők, elősegítik a betegek kezelését, az optimális terápiák (pl. célzott terápiák) megválasztását. A szerzők a nukleáris medicina technikák szerepét tárgyalják a hasnyálmirigy-daganatos betegek vezetésében. *Magy Onkol* 65:231-235, 2021

Kulcsszavak: pankreásztumorok, SPECT-, PET-alapú hibrid mérési technikák

The prognosis of pancreatic cancer is closely related to the histological origin of the tumors and the stage of the disease. As recognition is advanced in most cases, treatment options are limited. The development of nuclear medicine hybrid techniques (SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI) and new therapies plays an important role in the recognition and treatment of pancreatic tumors. These measurements are useful in characterizing biological behavior, based on which tumors can be recognized at an early stage, promote the treatment, the selection of optimal therapies (e.g., targeted therapies). The authors discuss the role of nuclear medicine techniques in the management of patients suffering from pancreatic tumors.

*Képes Z, Garai I, Borbély K. Nuclear medicine techniques in the diagnosis of pancreatic cancer. *Magy Onkol* 65:231-235, 2021*

Keywords: pancreatic tumors, SPECT, PET based hybrid imaging techniques

BEVEZETÉS

A hasnyálmirigy-tumorerő nagy része előrehaladott, inoperábilis stádiumban kerül felismerésre. A prognózis javítása céljából elengedhetetlen a mielőbbi pontos diagnosztika alkalmazása. Napjainkban egyre nagyobb szerep jut a pankreászdaganatokat már korai stádiumban nagy szenzitivitással detektáló és/vagy fajlagos képalkotó diagnosztikai modalitásoknak. A nukleáris medicina (NM) képalkotás szerepe a hagyományos radiológiai és modern modalitások mellett fokozódik. Az onkodiagnosztikai algoritmusokban a rutinszerűen alkalmazott SPECT- és PET-alapú mérések szerepe jelentős, különös tekintettel az új radiofarmakonok megjelenésére.

Differenciáldiagnosztika szempontjából a NM célja, szerepe a pankreászdaganatok két fő csoportja – exokrin és endokrin tumorok – között alapvetően eltérő. Exokrin tumorok esetén, mint a pankreász-adenokarcinóma, a daganat metabolikus aktivitásából következtetünk a daganat jelenlétére, a kiterjedésére, metasztázisainak feltérképezésére. Míg a funkcionálisan aktív endokrin tumorok esetén lehetőségünk van fajlagos, pl. receptorhoz kötődő radiofarmakon alkalmazására, mely a diagnózison túl terápiás lehetőséget is magában rejt.

A két leggyakrabban előforduló hasnyálmirigy-tumor a pankreász-ductális adenokarcinóma (PDAC) és a neuroendokrin pankreásztumorok (PNET). PDAC-betegekben a sebészi kezelés az egyetlen kuratív terápiás lehetőség, amely csak metasztázisok hiányában végezhető el [1]. Ebből kifolyólag, a túlélési mutatók javítása érdekében alapvetően fontos a korai diagnosztika. Bár a PNET prognosztikailag kedvezőbb a PDAC-nél, az előző esetében is fontos a mielőbbi pontos diagnózis. Az áttétmentes stádiumban reszekált PDAC 20 éves túlélési aránya több mint 50% [2, 3]. A NM módszerek legfőbb előnye, hogy már a morfológiai eltérések megjelenése előtt jelzik a különböző funkciókban, a metabolizmusban bekövetkezett változásokat, javítva a korai felismerést. A neoplazmák sejteredetére, különböző daganatspecifikus jellemzőire utaló radiofarmakonokkal végzett SPECT- és PET-alapú mérések új teret nyitnak a hasnyálmirigy-tumorerő diagnosztikájában és a betegek kezelésében [4].

A multidiszciplináris képalkotás, a morfológián alapuló radiológiai és a különböző radionuklidokat használó NM nyújtotta funkcionális molekuláris képalkotás a primer tumor, a lokális és távoli áttétek kimutatásában, a stádiummeghatározásban, a prognózis megítélésében, illetve a terápiás hatékonyság mérésében is fontos információkat szolgáltat [5].

KLINIKUMBAN HASZNÁLT NM-VIZSGÁLÓMÓDSZEREK

Szomatostatinreceptor-szcintigráfia

Az inzulinómák kivételével, a PNET 80–100%-a sejtfelszíni szomatostatinreceptort (SSTR) expresszál. Így az SSTR-hez nagy affinitással kötődő radionuklidokkal jelzett szomatostatinanalógokkal (SSA) történő, SPECT- és PET-alapú képalkotás szerepe jelentős klinikai szempontból. A receptor-mintázat feltérképezése a legnagyobb szenzitivitással javítja a diagnózis felállítását és segítséget nyújt a radioizotópokkal

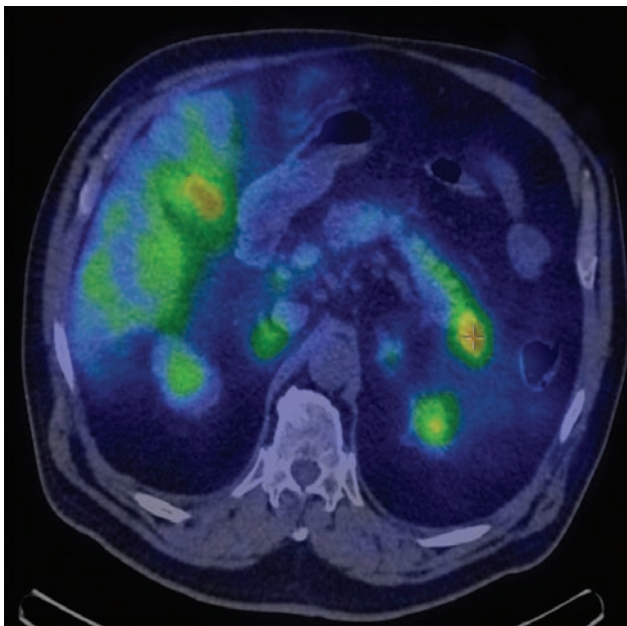
végzett peptidreceptor-sugárterápiára (PPRT) alkalmas betegek kiválasztásában [5–8].

Az SSTR-leképezés szerepe hangsúlyozott a radiológiai módszerekkel nem detektálható távoli metasztázisok kimutatásában, a CT/MR vizsgálatokkal bizonytalan vagy nem karakterizálható léziók esetében [8]. A módszer értéke limitált a rosszul differenciált PNET esetében, amelyek viszonylag alacsony SSTR-expresszióval jellemezhetőek [5]. Szomatostatinreceptor-szcintigráfias (SPECT/(CT)) vizsgálatokban ¹¹¹In- vagy ^{99m}Tc-izotóppal jelölt szomatostatinreceptor-analógokat [¹¹¹In-pentetrotid (Octreoscan, Curium Pharma); ^{99m}Tc EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd, Polatom)] alkalmazunk a hazai gyakorlatban.

A nemzetközi gyakorlatban széleskörűen elterjedt a pozitronsugárzó radiofarmakonok, pl. ⁶⁸Ga-jelzésű DOTATATE (DOTA, Tyr (3)-oktreotát), DOTANOC (DOTA, 1-Nal(3)-oktreotid), és DOTATOC (DOTA, D-Phe1, Tyr (3)-oktreotid) felhasználása. A receptor PET/CT képalkotás nagyobb érzékenysége és felbontása miatt pontosabb diagnosztikát biztosít, hatékonyabb a célzott kezelésre alkalmas betegek kiválasztásában és követésében [5, 8]. A fenti molekulák eltérő, de nagy affinitással kötődnek a különböző receptorszubtípusokhoz, de a NET-ben jellemzően nagy denzitással expresszálódó SSTR 2-es altípushoz mindegyik radiofarmakon nagy affinitást mutat [9]. Az SSA PET alapú (pl. PET/CT) vizsgálatokra egyedi méltányossági kérelem (EMK) alapján nyílt lehetőség, külföldön. E vizsgálatok hazai befogadása egészségügyi szolgáltatások és gazdaságosság szempontjából is sürgető.

Magyarországon jelenleg a NET betegek esetében a daganat szomatostatinreceptor-expressziójának meghatározásához a szomatostatinreceptor SPECT/CT vizsgálatok végzésére van lehetőség, mely alapján a szomatostatinkezelésre alkalmas betegek kiválaszthatók. Kisebb esetszámban diagnosztikai célból történik a vizsgálat, primer folyamat kimutatása céljával, amennyiben a klinikai kép alapján neuroendokrin tumor vetődik fel. A teljestest-leképezést nyújtó szomatostatin-szcintigráfia nagy szenzitivitással detektálja a primer tumort, a betegség kiterjedését. Az alacsony dózisu natív CT pontosítja a lokalizáció meghatározását az értékelés során [5]. Már korábbi tanulmányokban felhívták a figyelmet a 40–70%-os szenzitivitással jellemezhető SSTR-leképezésre, különösen azoknál a betegeknél, ahol a primer folyamatot nem sikerült endoszkópos ultrahangvizsgálattal azonosítani [5, 10] (1. ábra). Megjegyzendő, hogy a kis kiterjedésű tumorok detektálása SSTR-szcintigráfiával limitált [11].

Az SSA PET alapú mérések nyújtják a leghatékonyabb diagnosztikát. A PET-radioligandumok (⁶⁸Ga-DOTATATE/DOTANOC/DOTATOC) receptorkötő képessége magasabb a SPECT-radiofarmakonokhoz képest, a PET technológia nagyobb felbontással rendelkezik [5, 9]. Irodalmi adatok alapján a ⁶⁸Ga-SSA PET szenzitivitását 80–90%-nak találták a PNET-et is magába foglaló gasztro-entero-pankreatikus neuroendokrin tumorok diagnosztikájában [5]. A rendelkezésre álló közlemények alapján, a receptor-PET-képalkotás



1. ÁBRA. ^{99m}Tc -Tekrotyd SPECT/CT vizsgálat, axiális metszetkép: szomatostatinreceptort expresszáló tumor a hasnyálmirigyfark területében

előnyeit figyelembe véve, PNET-betegek vezetésében az SSTR-módszer elsőként választandó képalkotó modalitássá válhat [5, 6]. Egy 19 beteget magába foglaló tanulmányban a ^{68}Ga -DOTATOC 92%-os, a multislice CT 91%-os szenzitivitást mutatott a duodeno-pankreatikus tumorok diagnosztikájában [5]. A primer PNET diagnosztikájában a ^{68}Ga -SSA PET és a diffúziósúlyozott MR-vizsgálatokat összehasonlító irodalmi adatok inkoherensek [12]. A sebészi tervezéshez, a rezekabilitás megítéléséhez elengedhetetlen a kontrasztos CT/MR vizsgálat, mely a daganat környező erekhez való pontos viszonyát ítéli meg [8]. A ^{68}Ga -mal jelölt DOTATATE vizsgálatok mellett hosszabb felezési idejű ^{64}Cu -izotóppal jelzett farmakonokat is alkalmaznak, ahol a ^{64}Cu -DOTATATE PET vizsgálatot hatékonyabbnak ítélték meg [13]. Az MR jobb lágyszöveti felbontásának köszönhetően a PET/MR technológia a pankréastumorok diagnosztikájában a PET/CT-nél megbízhatóbbnak bizonyult [14].

A radioizotóppal jelölt szomatostatinanalógokkal végzett SPECT/CT és PET/CT vizsgálatok diagnosztikai fontossága a tumorok szomatostatinreceptor-denzitásának meghatározását célozza, mely alapján a betegek peptidterápiára történő kiválasztása történik.

^{18}F -fluor-2-dezoxi-D-glükóz (^{18}F -FDG) PET/CT

A jól differenciált PNET esetében, a – malignus tumorok onkológiai diagnosztikájában széleskörűen elterjedt – ^{18}F -FDG PET szerepe érthető módon, a tumorok alacsony metabolikus aktivitása, így alacsony glükózfelhasználása miatt limitált [4]. A ^{18}F -FDG-pozitivitást a tumor nagyobb proliferációs képessége, magasabb Ki67-index-adatai befolyásolják [16].

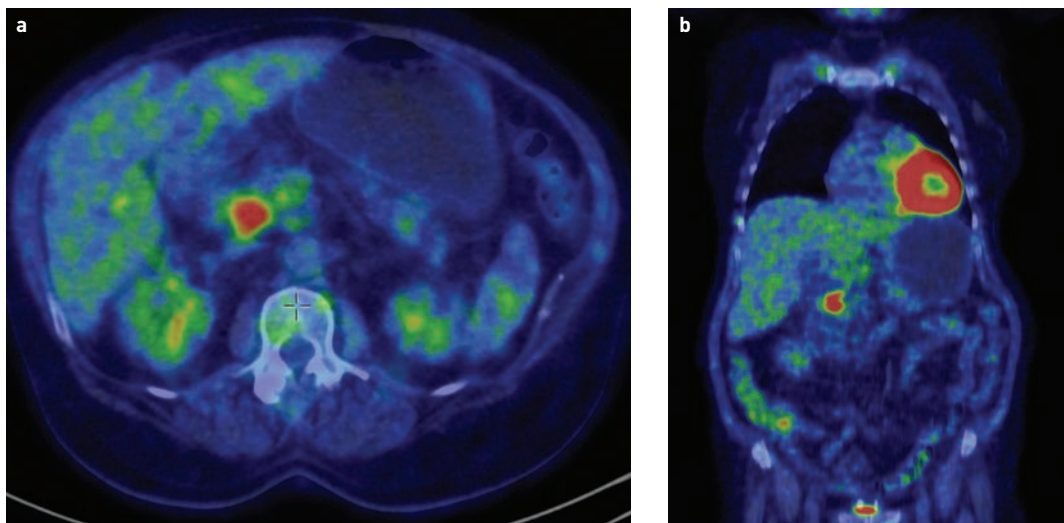
Rosszul differenciált neuroendokrin tumorokban magasabb FDG-felvétel és csökkent SSTR-expresszió várható [16].

A pankréasz-adenokarcinómák diagnosztikájában, köszönhetően az elváltozások intenzív metabolikus aktivitásának, az ^{18}F -FDG PET leképezést standard eljárásnak véleményezik. A vizsgálat szenzitivitása 85–97%, a specificitása 64–90% közötti [17, 18]. A leképezés alapja a glükóztanszporter 1 sejtfelszíni overexpressziója következtében kialakult magas glükózmétabolizmus [19]. Ez segíti a benignus és malignus szövetszaporulatok közötti elkülönítést. A ^{18}F -FDG-akkumulációt számszerűsítő paraméter, a standardised uptake value (SUV) egyenesen arányos a léziók agresszivitásával [20]. A primer folyamat leképezésén túl, a vizsgálat a távoli metasztatikus elváltozások, a recidívák és a terápiás válaszreakció megítélésében is jelentős klinikai értékkel rendelkezik. Egy tanulmányban, a metasztázisok feltérképezésében nyújtott információ alapján, a ^{18}F -FDG PET 16%-ban módosította a terápiát [21]. Ezt más munkacsoportok adatai is megerősítették, ahol a ^{18}F -FDG PET mérés a betegség kiterjedésének pontosabb megítélésével, a metasztázisok megbízhatóbb detektálásával, a betegvezetésben 26,9%-ban, a sebészi beavatkozások szempontjából a betegek 21,5%-ában eredményezett változást [18].

A PET szenzitivitása a kamera felbontási tulajdonságai miatt a kis méretű léziók esetében csökken(het) [22]. Fontos figyelembe tartani, hogy a véleményezés során a klinikai adatok ismerete szükséges. A gyulladásoz folyamatok emelkedett glükózmétabolizmussal (fokozott FDG-felvétellel) társulnak, ami fals pozitív eredményhez vezethet [23], míg a hasnyálmirigy-betegségeket kísérő hiperglikémia vagy károsodott glükózmétabolizmus csökkent FDG-felvételt indukálhat [23].

A ^{18}F -FDG PET leképezésnek fontos szerepe van a recidívák detektálásában, a posztterápiás elváltozások neoplasztikus szövetszaporulattól történő differenciálásában, a terápiás hatás mérésében, hatékonyságának a megítélésében [4]. A PET-leképezés egyik legfontosabb előnye, hogy lehetővé teszi a terápiaindukált metabolikus válasz megítélését, ami jóval megelőzi a radiológiai modalitások által regisztrálható morfológiai változások kialakulását [24]. A SUV-adatokban mérhető változások alapján a ^{18}F -FDG PET/CT módszert a terápia hatékonyságának és a betegség kimenetelének megítélésében biológiai markerként tartják számon [25, 26]. Egy tanulmányban jelentősen hosszabb általános és progressziómentes túlélésről számoltak be a SUV nagyobb mértékű csökkenése során [27].

Egy munkacsoport a PET- és CT/MR vizsgálatok hatékonyságának összehasonlítása során a PET szenzitivitását 96%, a CT/MR vizsgálatokét 39%-osnak véleményezte a lokoregionális recidívák detektálásában [4]. Egy másik tanulmány eredménye alapján a ^{18}F -FDG PET 84,7%-ban, a CT 48,6%-ban detektálta a recidívákat, mely szintén megerősíti a PET-mérések nagyobb érzékenységét a recidív elváltozások detektálásában [28]. A ^{18}F -FDG PET és kontrasztos CT-vizsgálatokat összehasonlító, 7 tanulmányt és 333 résztvevőt magába foglaló metaanalízis alapján a ^{18}F -FDG PET szenzitivitását 88%, a specificitását 89%-osnak, a kontrasztos CT-vizsgálatét 70%



2. ÁBRA. ^{18}F -FDG PET/CT vizsgálat, a) axiális és b) koronális metszetkép: intenzív glükózmolekulás aktivitás a hasnyálmirigyfejen. Szövetten: adenokarcinóma

és 80%-osnak véleményezték [29]. A ^{18}F -FDG PET javít[hat]ja a CT szenzitivitását, specifikitását és pontosságát, különösen azokban a diszkrét elváltozásokban, amelyek a CT-vizsgálat során bizonytalanok, nem azonosíthatók, vagy bizonytalan szövettani eredmény esetén [30] (2. ábra).

^{18}F / ^{11}C dihidroxi-fenilalanin (DOPA) PET

A neuroendokrin tumorok PET-leképezésében fontos szereppel rendelkeznek a „nem-FDG” trészerek, mint például a 3,4-dihidroxi-6- ^{18}F -fluor-L-fenilalanin (^{18}F -DOPA), a katekolaminbioszintézis intermedier terméke. A radiofarmakon a nagy neutrális aminosavtranszporterrel (LAT), a sejtbe történő felvételét követően, ^{18}F -dopaminná dekarboxilálódik, majd az intracelluláris vezikulumokban tárolódik. A ^{18}F -DOPA PET szenzitivitását 100%-osnak becsülik, ami meghaladja a CT- és SRS SPECT/CT vizsgálatokét [31]. A DOPA-leképezést elsősorban a gyermekkori hiperinzulinémiával (HI) járó esetekben tartják effektívnek [32]. A DOPA PET segítségével elkülöníthetők a fokális, valamint a diffúz HI-t okozó gyermekkori léziók, mely a HI kezelésében alapvető fontosságú [33]. A DOPA jelzése ^{11}C PET-izotóppal is történhet [34], de a magas költségek és limitált elérhetőség miatt (ciklotron közelsége szükséges) a ^{11}C jelzésű DOPA klinikumban történő felhasználásáról kevés irodalmi adat áll rendelkezésre [35]. Mind a ^{11}C - és ^{18}F -DOPA alkalmas a gyermek- és felnőttkori hasnyálmirigybéta-sejt-hiperplázia, a neuroendokrin pankreas-tumor széles skálájának kimutatásában, a gasztro-entero-pankreatikus tumorok diagnosztikájában [36, 37].

Egyéb, kutatás alatt álló trészerek

A neuroendokrin tumorok diagnosztikájában használatos radiofarmakonok alkalmasak lehetnek a PNET diagnosztikában is: ^{11}C -meta-hidroxi-efedrin (^{11}C -HED), 6- ^{18}F -fluor-dopamin (^{18}F -FDA), 5-hidroxi-L-[β - ^{11}C]triptofán (^{11}C -HTP).

Bár a neuroendokrin hasnyálmirigy-tumorok tekintetében eddig még kezdetleges eredmények állnak rendelkezésre, a benignus és malignus léziók elkülönítésében a 100%-os specifikitással és 71,4%-os szenzitivitással rendelkező ^{18}F -fluorotimidin (FLT) radionuklidot ígéretes nyomjelzőnek véleményezik a malignus sejtek proliferációjának vizsgálatában [4, 38].

A sejtek xC-transzporter-aktivitását feltáró (4S)-4-[3- ^{18}F -fluor-propil]-L-glutamát (FSPG, glutamátanalóg) 100%-os érzékenységgel, 95%-os fajlagosságával és 95,7%-os pontosságával felülmúlhatja a ^{18}F -FDG diagnosztikai értékét PDAC-betegekben [39, 40].

A PDAC stromális fibroblasztjai által expresszált fibroblasztaktivációs protein (FAP) a PET-leképezés új target-molekulájának tekinthető. Egy retrospektív tanulmányban a ^{68}Ga -mal jelzett fibroblasztaktivációs protein inhibitor (FAPI) PET/CT pontosította a kontrasztos CT-alapú TNM-besorolást [41].

A PDAC-re jellemző a jelátviteli útvonalak szabályozásában részt vevő CUB domént tartalmazó protein 1 (CDCP1) receptorok overexpressziója. Mivel az egészséges hasnyálmirigyszövet és egyéb vitális szervek nem expresszálják ezt a receptort, ezért a CDCP1-et célzó molekuláknak további értéke lehet a PDAC stagingjében és terápiájában [42].

ÖSSZEFOGLALÁS

A folyamatos technikai újítások mellett (rövidebb begyűjtési idő, automatizált, gyorsabb vizsgálati protokollok, jobb felbontás stb.) a radiokémiai fejlesztéseknek köszönhetően új diagnosztikai paletta kerül alkalmazásra a hasnyálmirigy-rákban szenvedő betegek kezelésében, a diagnosztikától az optimális terápia megválasztásán át a terápiás hatékonyság méréséig.

IRODALOM

1. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 91:586–594, 2004
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 3:1335–1342, 2017
3. Chi W, Warner RRP, Chan DL, et al. Long-term outcomes of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas* 47:321–325, 2018
4. Duan H, Baratto L, Iagaru A. The role of PET/CT in the imaging of pancreatic neoplasms. *Semin Ultrasound CT MR* 40:500–508, 2019
5. Dromain C, Déandréis D, Scoazec JY, et al. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Diagn Interv Imaging* 97:1241–1257, 2016
6. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, et al. Expression of somatostatin receptor types 1–5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *Virchows Arch* 440:461–475, 2002
7. Reubi JC. Somatostatin and other peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology* 80:51–56, 2004
8. Scott AT, Howe JR. Evaluation and management of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am* 99:793–814, 2019
9. Öksüz MÖ, Winter L, Pfannenbergl C, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with 90Y-DOTATOC: Is treatment response predictable by pre-therapeutic uptake of 68Ga-DOTATOC? *Diagn Interv Imaging* 95:289–300, 2014
10. Chiti A, Fanti S, Savelli G, 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 Mol Imaging* 25:1396–1403, 1998
11. Alexander HR, Fraker DL, Norton JA, et al. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 228:228–238, 1998
12. Farchione A, Rufini V, Brizi MG, et al. Evaluation of the added value of diffusion-weighted imaging to conventional magnetic resonance imaging in pancreatic neuroendocrine tumors and comparison with 68Ga-DOTANOC positron emission tomography/computed tomography. *Pancreas* 45:345–354, 2016
13. Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, et al. Head-to-head comparison of 64 Cu-DOTATATE and 68 Ga-DOTATOC PET/CT: a prospective study of 59 patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 58:451–457, 2017
14. Berzaczy D, Giraud C, Haug AR, et al. Whole-body 68Ga-DOTANOC PET/MRI versus 68Ga-DOTANOC PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med* 42:669–674, 2017
15. Abgral R, Leboulleux S, Déandréis 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* 96:665–671, 2011
16. Naswa N, Sharma P, Gupta SK, et al. Dual tracer functional imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors using 68Ga-DOTA-NOC PET-CT and 18F-FDG PET-CT: competitive or complimentary? *Clin Nucl Med* 39:27–34, 2014
17. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, et al. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 42:1S–93S, 2001
18. Bang S, Chung HW, Park SW, et al. The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 40:923–929, 2006
19. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 123:309–314, 1956
20. Wang XY, Yang F, Jin C, et al. Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 20:15580–15589, 2014
21. Heinrich S, Goerres GW, Schafer M, et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 242:235–243, 2005
22. Strobel O, Büchler MW. FDG-PET is not useful in early pancreatic cancer diagnosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10:203–205, 2013
23. Zimny M, Bares R, Faß J, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. *Eur J Nucl Med* 24:678–682, 1997
24. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 50:1225–1505, 2009
25. Schellenberg D, Quon A, Minn AY, et al. 18Fluorodeoxyglucose PET is prognostic of progression-free and overall survival in locally advanced pancreas cancer treated with stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 77:1420–1425, 2010
26. Sperti C, Pasquali C, Chierichetti F, et al. 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting survival of patients with pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 7:953–960, 2003
27. Topkan E, Parlak C, Kotek A, et al. Predictive value of metabolic 18FDG-PET response on outcomes in patients with locally advanced pancreatic carcinoma treated with definitive concurrent chemoradiotherapy. *BMC Gastroenterol* 11:1–9, 2011
28. Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, et al. Tumor relapse after pancreatic cancer resection is detected earlier by 18-FDG PET than by CT. *J Gastrointest Surg* 14:131–140, 2010
29. Daamen LA, Groot VP, Goense L, et al. The diagnostic performance of CT versus FDG PET-CT for the detection of recurrent pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 106:128–136, 2018
30. Serrano OK, Chaudhry MA, Leach SD. The role of PET scanning in pancreatic cancer. *Adv Surg* 44:313–325, 2010
31. Borbély K, Bakos M, Patkó ZsP. *Endokrin onkológia és nukleáris medicina*. *Magy Radiol* 94:43–55, 2020
32. Tessonnier L, Sebag F, Ghander C, et al. Limited value of 18F-F-DOPA PET to localize pancreatic insulin-secreting tumors in adults with hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 95:303–307, 2010
33. Ribeiro MJ, Boddaert N, Delzescaux T, et al. Functional imaging of the pancreas: the role of [18F]fluoro-L-DOPA PET in the diagnosis of hyperinsulinism of infancy. *Dev Pancreas Neonatal Diabetes* 12:55–66, 2007
34. Rufini V, Baum RP, Castaldi P, et al. Role of PET/CT in the functional imaging of endocrine pancreatic tumors. *Abdom Imaging* 37:1004–1020, 2012
35. Ahlström H, Eriksson B, Bergström M, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: diagnosis with PET. *Radiology* 195:333–337, 1995
36. Minn H, Kauhanen S, Seppanen M, et al. 18F-FDOPA: a multiple-target molecule. *J Nucl Med* 50:1915–1918, 2009
37. Jager PL, Chirakal R, Marriott CJ, et al. 6-L-18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET in neuroendocrine tumors: basic aspects and emerging clinical applications. *J Nucl Med* 49:573–586, 2008
38. Herrmann K, Eckel F, Schmidt S, et al. In vivo characterization of proliferation for discriminating cancer from pancreatic pseudotumors. *J Nucl Med* 49:1437–1444, 2008
39. Cheng MF, Huang YY, Ho BY, et al. Prospective comparison of [4S]-4-[3-18F-fluoropropyl]-L-glutamate versus 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT for detecting metastases from pancreatic ductal adenocarcinoma: a proof-of-concept study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:810–820, 2019
40. Baek S, Choi CM, Ahn SH, et al. Exploratory clinical trial of [4S]-4-[3-18F]fluoropropyl-L-glutamate for imaging xC-transporter using positron emission tomography in patients with non-small cell lung or breast cancer. *Clin Cancer Res* 18:5427–5437, 2012
41. Röhrich M, Naumann P, Giesel FL, et al. Impact of 68 Ga-FAPI-PET/CT imaging on the therapeutic management of primary and recurrent pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Nucl Med* 62:779–786, 2021
42. Kryza T, Khan T, Puttick S, et al. Effective targeting of intact and proteolysed CDPC1 for imaging and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Theranostics* 10:4116–4133, 2020